

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS
UNIFAL**

CAROLINA SOARES HORTA DE SOUZA

**EFEITOS DA CO-Q10 SOBRE PARÂMETROS SEMELHANTES À DEPRESSÃO
INDUZIDOS PELA OBESIDADE PRECOCE**

Alfenas / MG

2025

CAROLINA SOARES HORTA DE SOUZA

**EFEITOS DA CO-Q10 SOBRE PARÂMETROS SEMELHANTES À DEPRESSÃO
INDUZIDOS PELA OBESIDADE PRECOCE**

Tese apresentada como parte dos requisitos para
obtenção do título de Doutora em Biociências Aplicadas
à Saúde da Universidade Federal de Alfenas.
Área de concentração: Neurociências e Comportamento.
Orientadora: Profa. Dra. Fabiana Cardoso Vilela Giusti

Alfenas / MG

2025

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central

Souza, Carolina Soares Horta de.

Efeitos da CO-Q10 sobre parâmetros semelhantes à depressão induzidos pela obesidade precoce / Carolina Soares Horta de Souza. - Alfenas, MG, 2025.

67 f. : il. -

Orientador(a): Fabiana Cardoso Vilela Giusti.

Tese (Doutorado em Biociências Aplicadas à Saúde) –
Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2025.

Bibliografia.

1. Coenzima Q10. 2. Doença Crônica não Transmissível. 3. Parâmetros tipo depressivo. I. Giusti, Fabiana Cardoso Vilela, orient. II. Título.

CAROLINA SOARES HORTA DE SOUZA

EFEITOS DA CO-Q10 SOBRE PARÂMETROS SEMELHANTES À DEPRESSÃO
INDUZIDOS PELA OBESIDADE PRECOCE

A Presidente da banca examinadora abaixo
assina a aprovação da Tese apresentada como
parte dos requisitos para a obtenção do título de
Doutora em Ciências pela Universidade Federal
de Alfenas. Área de concentração: Biociências
Aplicada à Saúde

Profa. Dra. Fabiana Cardoso Vilela Giusti
Presidente da Banca Examinadora

Profa. Dra. Bruna Kalil Cutti
Instituição: Universidade Federal de Rondonópolis UFR

Prof. Dr. Fernando Vitor Vieira
Instituição: Universidade federal de Alfenas UNIFAL-MG

Profa. Dra. Ana Cláudia Alves Freire Ribeiro
Instituição: Centro Universitário Batatais

Prof. Dr. Tayllon dos Anjos Garcia (UNESP)
Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso -UFMT



Documento assinado eletronicamente por **Fabiana Cardoso Vilela Giusti**,
Usuário Externo, em 10/02/2025, às 09:49, 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 **1429464** e o código CRC **9EB85D3F**.

Dedico à Deus, à Santa Rita de Cássia e Santa Terezinha do Menino Jesus, ao meu amor Sebastião, minha filha Luiza, meus pais Pilar e Mauro, meu irmão Luiz Fernando (*in memoriam*), meus irmãos Cris, Caio e Rubens e à minha orientadora Fabiana.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, com todo meu coração, à Deus, por ser meu alicerce em todos os momentos, por me conceder força e sabedoria para superar cada etapa nesta jornada e por me manter de pé diante de todos os infortúnios em meio ao processo.

À Santa Rita de Cássia e à Santa Teresinha do Menino Jesus, por intercederem junto ao Pai e fortalecerem minha fé, iluminando meu caminho em momentos de dúvida e perseverança.

Ao meu amor, Sebastião, que me surgiu como uma “ilha” e que desde então se debruçou com um único propósito, ver-me feliz e me apoiar incondicionalmente. Como você me fez sentir grande diante de tudo o que me desafiou!

À minha filha, Luiza, meu ouro, a razão pela qual eu me dedico a ser um ser humano melhor a cada instante, para merecer todo seu carinho e amor infinito. Ar que a mamãe respira! Roubei de nós muitos dos nossos momentos juntas, mas você, mesmo ainda tão pequena, maduramente compreendeu que é tudo por nós, para que possamos crescer amparadas uma pela outra, e por um Deus tão grande que nunca nos deixou cair.

Aos meus pais, Pilar e Mauro, que sempre acreditaram em mim e me ensinaram o valor do trabalho, da honestidade e da dedicação. Suas lições de vida são meu guia.

Ao meu irmão Luiz Fernando que, embora já não esteja mais fisicamente entre nós, no tempo em que viveu comigo nunca me deixou duvidar de mim mesma, da minha capacidade de sonhar e de realizar. Sei que você está vibrando por mim de algum lugar.

Aos meus irmãos Cris, Caio e Rubens por darem espaço em seus corações para mim e para a minha filha, acolhendo-nos como parte de si e sendo dos maiores exemplos que eu tenho na vida.

À minha amiga Débora Cunha, pelo companheirismo e incentivo constantes, nos momentos de alegria e nos de superação. Um ombro amigo e sincero.

Às minhas queridas amigas e colegas “Desorientadas,” por compartilharem os risos e as dificuldades, tornando o percurso mais leve e feliz.

À minha orientadora Fabiana, pelo olhar atento, pela paciência e pela dedicação, sempre me guiando com sabedoria e encorajamento. Eu não tenho palavras que descrevam a gratidão que tenho por você estar em meio aos Planos de Deus para mim e para minha família.

Ao Prof. Dr. Tayllon, que me apoiou fielmente nas etapas finais do meu trabalho, e com generosidade e disponibilidade, ajudou-me a superar os últimos desafios.

Ao Prof. Dr. Alexandre, pela confiança e pela tão importante oportunidade.

À toda equipe do laboratório de pesquisa, pelo compromisso e auxílio em cada etapa do experimento, sempre dispostos a colaborar.

Aos membros do programa de pós-graduação em Biociências Aplicadas à Saúde da Unifal, em especial ao Prof. Maurício, Adriana e Prof. Valdemar, por suas contribuições e apoio constante.

Aos animais que fizeram parte do meu experimento, essenciais para o avanço da ciência, com respeito e gratidão por sua contribuição inestimável.

Aos meus alunos e colegas de trabalho da UNIFENAS, por me inspirarem e me ajudarem a crescer como profissional e, principalmente, como pessoa.

Aos membros das bancas de qualificação e defesa, que despenderam de seu tempo para somar à este trabalho. Vocês foram fundamentais!

À UNIFAL, e às agências de fomento CAPES, CNPq e FAPEMIG, pelo suporte financeiro e pela confiança em minha pesquisa, possibilitando a realização deste estudo.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior -Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Com toda minha gratidão!

“O Senhor é o meu Pastor, nada me faltará.”

(Salmo 23 – Bíblia Sagrada)

RESUMO

A obesidade pode ocasionar depressão e acometer indivíduos na fase precoce da vida. O tratamento farmacológico apresenta restrições principalmente nesta fase da vida. O uso de nutracêuticos como a Coenzima Q-10 (Co-Q10), pode ser uma alternativa, uma vez que a Co-Q10 apresenta importantes propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Com isso, aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (0009/2021), o objetivo do trabalho foi avaliar os efeitos da Co-Q10 sobre os parâmetros do tipo depressivos de ratos com obesidade precoce induzida por redução de ninhada. Para isso, utilizou-se o protocolo de redução do tamanho da ninhada, sendo os grupos padronizados no PND1 da seguinte forma: ninhada reduzida (NR) 2 machos e 2 fêmeas, e ninhada normal (NN) 6 machos e 6 fêmeas. Entre o PND2 e PND5, foi observado o Comportamento Materno (CM) das progenitoras. No PND21 ocorreu o desmame dos filhotes, separados por sexo, em quatro grupos: NN veículo; NN Co-Q10; NR veículo; e NR Co-Q10, e se deu início a suplementação, via oral, de Co-Q10 (100mg/Kg), ou de veículo (óleo de soja, 10ml/Kg) até o PND36. Na prole foram realizados: teste de Campo Aberto (PND32), de Comportamento Social de Brincar (PND33-34) e de Nado Forçado (PND35-36) nos mesmos animais, sendo n=8 animais por grupo. Os animais foram pesados a cada três dias ao longo de todo o experimento para avaliação do ganho de peso da prole. Os resultados foram avaliados utilizando *software GraphPad* versão 8.0 e analisados empregando-se o teste *t de student* ou *two way ANOVA*, seguida do pós-teste de *Bonferroni*. Com relação ao CM, houve aumento da porcentagem dos parâmetros maternos do grupo NR em relação ao grupo NN. Com relação ao ganho de peso da prole, o grupo NR apresentou maior ganho de peso corporal em relação ao grupo NN a partir do PND16, mantendo-se até o PND36. No teste de Comportamento Social de Brincar, houve diferença entre as ninhadas, sendo: os animais dos grupos NR veículo apresentaram menor tempo de interação social quando comparados aos grupos NN veículo; os animais do grupo NR Co-Q10 apresentaram menor tempo de interação social quando comparados aos animais do grupo NN Co-Q10. Porém, não houve diferença entre os grupos com relação aos tratamentos, tanto para os animais dos grupos NR quanto para os animais dos grupos NN. No teste de Nado Forçado, animais machos e fêmeas dos grupos NR veículo apresentaram maior tempo de imobilidade em relação aos grupos NN veículo; os grupos NR Co-Q10 apresentaram menor tempo de imobilidade em relação aos grupos NR veículo. Conclui-se, portanto, que a suplementação com Co-Q10 foi capaz de atenuar os parâmetros do tipo depressivo na prole, evidenciados no teste de nado forçado. Não houve diferença quanto à atividade locomotora exploratória no teste de Campo Aberto.

Palavras-chave: Coenzima Q10; Doença Crônica não Transmissível; Parâmetros tipo depressivo.

ABSTRACT

Obesity can cause depression and affect individuals early in life. Pharmacological treatment presents restrictions especially at this stage of life. The use of nutraceuticals such as Coenzyme Q-10 (Co-Q10) can be an alternative, since Co-Q10 has important anti-inflammatory and antioxidant properties. Therefore, approved by the Animal Use Ethics Committee (0009/2021), the objective of the work was to evaluate the effects of Co-Q10 on depressive-type parameters in rats with early obesity induced by litter reduction. For this, the litter size reduction protocol was used, with the groups standardized in PND1 as follows: reduced litter (NR) 2 males and 2 females, and normal litter (NN) 6 males and 6 females. Between PND2 and PND5, the Maternal Behavior (MC) of the mothers was observed. On PND21, the puppies were weaned, separated by sex, into four groups: NN vehicle; NN Co-Q10; NR vehicle; and NR Co-Q10, and oral supplementation with Co-Q10 (100mg/kg) or vehicle (soybean oil, 10ml/kg) began until PND36. The following were performed on the offspring: Open Field test (PND32), Social Playing Behavior (PND33-34) and Forced Swimming (PND35-36) on the same animals, with n=8 animals per group. The animals were weighed every three days throughout the experiment to evaluate the weight gain of the offspring. The results were evaluated using GraphPad software version 8.0 and analyzed using the student's t test or two-way ANOVA, followed by the Bonferroni post-test. Regarding CM, there was an increase in the percentage of maternal parameters in the NR group compared to the NN group. Regarding offspring weight gain, the NR group showed greater body weight gain compared to the NN group from PND16 onwards, maintaining this until PND36. In the Social Playing Behavior test, there was a difference between the litters, as follows: animals in the NR vehicle groups showed less social interaction time when compared to the NN vehicle groups; animals in the NR Co-Q10 group showed shorter social interaction times when compared to animals in the NN Co-Q10 group. However, there was no difference between the groups in relation to treatments, both for the animals in the NR groups and for the animals in the NN groups. In the Forced Swim test, male and female animals from the NR vehicle groups showed longer immobility time compared to the NN vehicle groups; the NR Co-Q10 groups showed shorter immobility time compared to the NR vehicle groups. It is concluded, therefore, that supplementation with Co-Q10 was able to attenuate depressive-type parameters in the offspring, evidenced in the forced swimming test. There was no difference regarding exploratory locomotor activity in the Open Field test.

Keywords: Coenzyme Q10; Chronic non-communicable disease; Depressive-like parameters.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Diferença do tamanho de animais fêmeas de ninhada normal e ninhada reduzida no PND8 e 15.....	18
Figura 2 -	Imagem mostrando ninhada normal com doze filhotes e ninhada reduzida com 4 filhotes.....	20
Figura 3 -	Mecanismos fisiológicos da depressão.....	22
Figura 4 -	Estrutura de Co-Q10.....	26
Figura 5 -	Representação esquemática parcial do delineamento experimental do projeto de pesquisa.....	30
Figura 6 -	Representação esquemática do delineamento experimental do projeto de pesquisa contendo os TESTES COMPORTAMENTAIS.....	30
Figura 7 -	Dosagem e diluição Co-Q10.....	31
Figura 8 -	Acompanhamento de ganho de peso dos filhotes.....	32
Figura 9 -	Representação esquemática de alguns parâmetros avaliados no comportamento materno.....	33
Figura 10 -	Representação do aparato de campo aberto e sua análise pelo programa.	34
Figura 11 -	Representação do teste de comportamento social de brincar	35
Figura 12 -	Representação do animal durante o teste de nado forçado	36
Figura 13 -	Parâmetros maternos das ratas.....	37
Figura 14 -	Parâmetros não maternos das ratas.....	38
Figura 15 -	Ganho de peso corporal dos animais machos (A) e fêmeas (B).....	40
Figura 16 -	Tempo de imobilidade avaliado no teste de campo aberto nos animais machos (A) e fêmeas (B).....	41
Figura 17 -	Tempo de interação social avaliado no teste de comportamento social de brincar nos animais machos (A) e fêmeas (B).....	42
Figura 18 -	Tempo de imobilidade dos animais machos (A) e fêmeas (B) submetidos ao teste de nado forçado.....	43

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	OBJETIVOS	16
1.1.1	Objetivo geral	16
1.1.2	Objetivos específicos	16
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1	OBESIDADE.....	17
2.2	OBESIDADE INDUZIDA POR REDUÇÃO DE NINHADA	18
2.3	OBESIDADE E DEPRESSÃO	20
2.4	DEPRESSÃO	21
2.5	TRATAMENTO DA DEPRESSÃO	24
2.6	TRATAMENTO ALTERNATIVO DA DEPRESSÃO UTILIZANDO CO-Q10....	25
3	MATERIAL E MÉTODOS	29
3.1	ANIMAIS	29
3.2	DELINEAMENTO E GRUPOS EXPERIMENTAIS	29
3.3	PREPARO DA SOLUÇÃO DE COQ10.....	31
3.4	GANHO DE PESO DAS NINHADAS E FILHOTES	32
3.5	AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO MATERNO	32
3.6	TESTE DO CAMPO ABERTO NOS FILHOTES	33
3.7	TESTE DE COMPORTAMENTO SOCIAL DE BRINCAR NOS FILHOTES	34
3.8	TESTE DO NADO FORÇADO NOS FILHOTES	35
3.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	36
4	RESULTADOS	37
4.1	AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO MATERNO	37
4.2	AVALIAÇÃO DOS FILHOTES.....	39
4.2.1	GANHO DE PESO DOS FILHOTES.....	39
4.2.2	Testes comportamentais	40
4.2.2.1	Campo aberto.....	40

4.2.2.2	Comportamento Social de Brincar	41
4.2.2.3	Nado Forçado	42
5	DISCUSSÃO	44
6	CONCLUSÃO	Erro! Indicador não definido.
	REFERÊNCIAS	54

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo no organismo. Possui causa multifatorial e depende da interação de fatores genéticos, metabólicos, sociais, econômicos, comportamentais e culturais (Kolotkin *et al.*, 2001), e é classificada pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 1995) baseando-se no índice de massa corporal (IMC) e também pelo risco de mortalidade associada. A obesidade é caracterizada quando o IMC se encontra acima de 30 kg/m².

Sua prevalência cresceu acentuadamente nas últimas décadas, principalmente nos países em desenvolvimento (WHO, 1998; WHO, 2022). É considerada um dos mais graves problemas de saúde pública. Em 2025, a estimativa é de que 2,3 bilhões de adultos ao redor do mundo estejam acima do peso, sendo 700 milhões de indivíduos com obesidade (Abeso, 2020).

Com relação à obesidade infantil, o Ministério da Saúde e a Organização Panamericana da Saúde (2022) apontam que 12,9% das crianças brasileiras entre 5 e 9 anos de idade têm obesidade, assim como 7% dos adolescentes na faixa etária de 12 a 17 anos e, segundo a WHO (2022), 39 milhões de crianças menores de 5 anos estavam com sobrepeso ou obesidade em 2020. Estudos demonstraram que crianças com obesidade apresentam taxas mais altas de depressão em comparação com aquelas com peso normal (Smith; Mason; 2022; Britz *et al.*, 2000; Carroll *et al.*, 2022; Jiang *et al.*, 2017).

A depressão é considerada um estado pró-inflamatório. Estudos relataram a patogênese multifatorial da depressão, incluindo diminuição ou anormalidades da monoamina cerebral e seus receptores (hipótese monominérgica), desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), aumento do estresse oxidativo e citocinas pró-inflamatórias (hipótese de inflamação), bem como nível reduzido de fator neurotrófico derivado do cérebro (hipótese da neurotrofina) (Moncrieff *et al.*, 2023; Jiang *et al.*, 2017).

Apesar da hipótese de inflamação, algumas evidências mostraram que a depressão é acompanhada por uma diminuição do *status* antioxidante (Lucca *et al.*, 2009). Espécies reativas de oxigênio (ERO) contribuíram para a morte neuronal e podem desempenhar um papel importante na patogênese da depressão (Bilici *et al.*, 2001). Foram encontrados níveis elevados de ERO no plasma de pacientes com depressão grave (Kodydková *et al.*, 2009).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO), a depressão se situa em quarto lugar entre as principais causas de ônus acarretados por todas as doenças durante a vida (Brasil, 2022). A infância e adolescência são etapas que apresentam risco de desenvolvimento de depressão (Oliveira *et al.*, 2019). Segundo Gusmão *et al.* (2020), no que tange o manejo do

tratamento da depressão infantil, faz-se necessário um acompanhamento multiprofissional associado ao tratamento farmacológico com Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs). Porém, o uso de grande parte dos medicamentos é restrito durante a primeira fase da vida por poderem apresentar efeitos adversos (Rocha; Batista; Nunes, 2004).

Tendo em vista o exposto acima, observou-se a relação da obesidade precoce à transtornos do tipo depressivos e se pôde compreender a dificuldade de prescrições medicamentosas seguras para a faixa etária infantil. Para tanto, acredita-se que a Coenzima Q10 (Co-Q10) possa se apresentar como uma alternativa frente ao tratamento de transtornos do tipo depressivos.

Sintetizada endogenamente, a Co-Q10 é uma substância considerada uma pró-vitamina lipossolúvel (Collins, 1993). As maiores concentrações de Co-Q10 são observadas nos tecidos do coração, fígado, cérebro e músculo esquelético. Atua como uma coenzima essencial na cadeia respiratória mitocondrial e se localiza na membrana interna das mitocôndrias, interagindo com enzimas específicas (Spindler *et al.*, 2009).

A Co-Q10 é um componente regular da dieta. Também conhecida como ubiquinona, uma molécula lipossolúvel semelhante a uma vitamina, a Co-Q10 está envolvida na cadeia de transporte de elétrons, que aceita e doa elétrons do complexo mitocondrial I e do complexo II, esse fato confere propriedades antioxidantes por neutralizar os radicais livres (Sood; Patel; Keenaghan, 2024; Behr; Moreira; Frey, 2012). É evidente que a Co-Q10 tem atividades neuroprotetoras significativas contra danos em vários distúrbios neurodegenerativos, incluindo depressão (Garrido-Maraver *et al.*, 2014; Spindler; Beal; Henchcliffe, 2009; Pradhan; Singh; Singh, 2021).

Esses fatos estão relacionados às suas propriedades antiinflamatórias e à supressão das citocinas pró-inflamatórias (Bagheri *et al.*, 2023). Foi encontrada uma redução significativa nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-2, IL-6 e TNF- α (Abuelezz; Hendawy; Magdy, 2017). Além disso, níveis mais baixos de Co-Q10 foram encontrados em pacientes deprimidos (Mihaylova *et al.*, 2009; Maes *et al.*, 2011; Morris *et al.*, 2013) e o tratamento com Co-Q10 diminui a gravidade da doença (Forester *et al.*, 2012; Forester *et al.*, 2015). Felizmente, a Co-Q10 não causa efeitos adversos graves (Hidaka *et al.* 2008).

Uma abordagem amplamente utilizada para acessar o comportamento depressivo na obesidade precoce é o paradigma de redução do tamanho da ninhada, no qual o número de filhotes em uma ninhada é reduzido sistematicamente logo após o nascimento (Carvalho *et al.* 2016; De Luca *et al.*, 2016; Enes-Marques; Giusti-Paiva, 2018; Debarba *et al.*, 2020; Plagemann *et al.*, 1992; Cunha Nones *et al.*, 2024). Essa manipulação leva ao aumento do

acesso ao leite materno para os filhotes restantes, resultando em rápido ganho de peso e no desenvolvimento de características semelhantes à depressão na prole (Patel; Srinivasan, 2011).

Com isso, a hipótese inicial foi de que os animais com obesidade precoce induzida por redução de ninhada apresentem parâmetros semelhantes ao de depressão de forma mais acentuada, e que a suplementação com Co-Q10 possa contribuir para o tratamento da prole, atenuando estes parâmetros do tipo depressivos.

A Organização Mundial da Saúde (WHO) tem alertado sobre os níveis alarmantes de obesidade infantil no mundo. Há pelo menos 41 milhões de crianças com menos de cinco anos que estão obesas ou acima do peso. Há evidências que apontam que crianças obesas têm mais chance de ter depressão, pois, além de estar associado a problemas de saúde, o excesso de peso representa um risco maior de desenvolver transtornos psicológicos.

A obesidade induz alterações pró-inflamatórias que podem explicar uma maior prevalência de eventos do tipo depressivos em indivíduos obesos. A ativação imuno periférica pode desencadear respostas inflamatórias do Sistema Nervoso Central que estão relacionadas a alterações neuroquímicas e/ou endócrinas depressivas.

A utilização de medicamentos com a finalidade de tratar esses sintomas do tipo depressivos deve trazer sempre a reflexão sobre seu risco-benefício, uma vez que existe alta probabilidade de danos associados, principalmente quando se trata de indivíduos na fase infantil.

Existem muitos estudos e especulações envolvendo, principalmente, as propriedades farmacológicas da Co-Q10, que é uma provitamina lipossolúvel sintetizada endogenamente; é encontrada em todas as células do corpo e pode ser adquirida através da dieta, porém em quantidades pequenas, podendo ser suplementada; seu potencial antioxidante e anti-inflamatório são suas principais características. A Co-Q10 atua em diferentes tecidos como o coração, fígado, cérebro e músculo esquelético, e tem sido promissora no tratamento de diversas patologias, como Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, e outras, que possuem mecanismos fisiopatológicos semelhantes aos da depressão.

Em reconhecimento ao elevado risco de danos e efeitos adversos associados ao uso de medicamentos por indivíduos nas primeiras fases da vida (infância e juventude), acredita-se que a Co-Q10, devido às suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, possa ser uma alternativa para atenuar comportamentos do tipo depressivos resultantes da obesidade precoce, justificando, assim, a realização deste estudo.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

O estudo tem como objetivo geral, avaliar os possíveis efeitos antidepressivos da Coenzima Q 10 (Co-Q10) em animais na idade pré-púbere com obesidade induzida por redução de ninhada, por meio da avaliação de diversos aspectos

1.1.2 Objetivos específicos

- a) avaliar se a redução de ninhada altera os parâmetros de comportamento materno junto à prole;
- b) avaliar se a redução de ninhada leva a um aumento de ganho ponderal dos filhotes;
- c) avaliar a atividade locomotora exploratória espontânea dos filhotes no teste de campo aberto;
- d) analisar se a redução de ninhada leva a alterações no comportamento social de brincar;
- e) avaliar parâmetros preditivos de depressão nos filhotes, nos testes de nado forçado;
- f) avaliar se a Co-Q10 é capaz de atenuar os comportamentos do tipo depressivos na prole.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 OBESIDADE

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo no organismo. Sua prevalência cresceu acentuadamente nas últimas décadas, principalmente nos países em desenvolvimento (WHO, 1998; WHO, 2022). Possui causa multifatorial e depende da interação de fatores genéticos, metabólicos, sociais, comportamentais e culturais (Kolotkin *et al.*, 2001).

Organização Mundial de Saúde (WHO, 1995) classifica a obesidade baseando-se no índice de massa corporal (IMC) definido pelo cálculo do peso corporal, em quilogramas, dividido pelo quadrado da altura, em metros quadrados ($IMC = \text{kg}/\text{h}^2(\text{m})$), e também pelo risco de mortalidade associada. A obesidade é caracterizada quando o IMC se encontra acima de 30 kg/m^2 . A WHO define a gravidade da obesidade em: grau I (moderado excesso de peso) quando o IMC se situa entre 30 e 34,9 kg/m^2 ; a obesidade grau II (obesidade leve ou moderada) com IMC entre 35 e 39,9 kg/m^2 e, por fim, obesidade grau III (obesidade mórbida) na qual IMC ultrapassa 40 kg/m^2 (WHO, 1998).

A WHO afirma que a obesidade é um dos mais graves problemas de saúde que temos para enfrentar. Em 2025, a estimativa é de que 2,3 bilhões de adultos ao redor do mundo estejam acima do peso, sendo 700 milhões de indivíduos com obesidade, isto é, com um índice de massa corporal (IMC) acima de 30 (Abeso, 2020).

No Brasil, essa doença crônica aumentou 72% nos últimos treze anos, saindo de 11,8% em 2006 para 20,3% em 2019. Diante dessa prevalência, vale chamar a atenção que, de acordo com a Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (MS, 2020), a frequência de obesidade é semelhante em homens e mulheres, diminuindo com o aumento da escolaridade.

A obesidade infantil também é caracterizada pelo excesso de peso corporal e tecido adiposo, porém, seu diagnóstico é realizado utilizando parâmetros diferentes dos utilizados para adultos. Para avaliação do estado nutricional da criança utiliza-se as curvas de crescimento da Organização Mundial de Saúde, sendo considerada obesa a criança que ultrapassar o percentil 99,9 da curva (Ministério da Saúde, 2022). O Ministério da Saúde e a Organização Panamericana da Saúde (2022) apontam que 12,9% das crianças brasileiras entre 5 e 9 anos de idade têm obesidade, assim como 7% dos adolescentes na faixa etária de 12 a 17 anos e,

segundo a WHO (2022), 39 milhões de crianças menores de 5 anos estavam com sobrepeso ou obesidade em 2020.

Estudos indicam que a obesidade desenvolvida desde a infância desencadeia consequências desfavoráveis ao organismo, as quais podem ser diagnosticadas ainda na infância ou demonstrar seus primeiros sintomas na fase adulta. Há indícios de que diabetes, aterosclerose subclínica e resistência à insulina podem ser desenvolvidas logo na infância, por decorrência da obesidade. Além dessas patologias, hipertensão, doenças cardiovasculares e dislipidemias também podem ser causadas pelo excesso de peso corporal (Sommer; Twig, 2018).

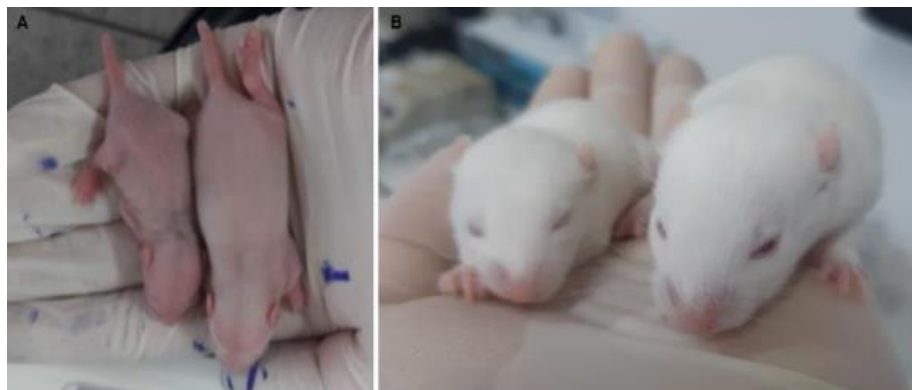
A obesidade tornou-se problema de saúde pública, uma vez que as consequências para a saúde são muitas e variam do risco aumentado de morte prematura a graves doenças não letais, mas debilitantes, que afetam diretamente a qualidade de vida (Jung, 1997), o que torna relevante estudos acerca desta patologia.

2.2 OBESIDADE INDUZIDA POR REDUÇÃO DE NINHADA

A redução do tamanho da ninhada em roedores foi primeiramente demonstrada por Kennedy (1957) e tem sido usado para induzir a supernutrição na vida pós-natal imediata da prole e utilizada também para investigar as consequências do ganho de peso excessivo pós-natal (Fiorotto, 1991; Mozes; Sefcikova; Racek, 2014).

A FIG. 1 apresenta a diferença do tamanho de animais fêmeas de ninhada normal e de ninhada reduzida no PND 8 (A) e PND 15 (B) de um estudo realizado por Novais (2020), demonstrando um aumento consequente de peso dos animais de ninhada reduzida.

Figura 1- Diferença do tamanho de animais fêmeas de ninhada normal e ninhada reduzida no PND8 e 15.



Fonte: Novais (2020)

Em roedores a superalimentação durante a lactação, induzida por este método indireto de redução no tamanho da ninhada, utilizando geralmente entre 2 a 4 filhotes, leva ao aumento no ganho de peso e percentual de gordura em resposta a menor competição na lactação, aumento nos lipídios do leite, maior cuidado materno e também a imaturidade no controle do apetite (Enes-Marques; Giusti-Paiva, 2018; Kennedy, 1957; Mozes; Sefcikova; Racek, 2014; Sefcikova; Racek, 2015).

Corroborando com isso, estudos realizados por Kaffman e Meaney (2007) indicam que com a redução do número de filhotes há uma menor necessidade de produção de leite, fazendo com que ocorra, além de uma maior disponibilidade de leite em quantidade, uma modificação na composição do mesmo, com aumento na proporção de lipídeos e triglicerídeos, o que auxilia ainda mais para o ganho de peso dos animais.

O método de redução de ninhada apresenta variação na quantidade de animais mantidos, dependendo do protocolo utilizado. Carvalho *et al.* (2016) utilizaram um protocolo contendo 3 animais na ninhada reduzida, sendo 1 fêmea e 2 machos ao passo que na ninhada normal permaneceram 12 animais, sendo 6 fêmeas e 6 machos, obtendo o resultado de ganho de peso aumentado nos animais de ninhada reduzida.

Enes Marques e Giusti-Paiva em 2018, utilizando a redução de ninhada na proporção de três filhotes (2 machos e 1 fêmea) para a ninhada foi reduzida (NR) e 12 filhotes (máximo 6 machos por ninhada) para a ninhada normal (NN), a prole NR, apresentou um aumento de peso desde o 8º dia de lactação até a fase adulta.

Novais *et al.* (2021) utilizou o protocolo de 4 animais na ninhada reduzida, sendo 2 machos e duas fêmeas, ao passo que a ninhada normal permaneceu com 12 animais, sendo 6 machos e 6 fêmeas, tendo observado um aumento do peso dos animais de ninhada reduzida em comparação àqueles de ninhada normal. A diferença de quantidade de animais em ninhada normal e ninhada reduzida. A FIG. 2 mostra, à esquerda caixa com animais de ninhada normal, contendo seis machos e seis fêmeas e à direita ninhada reduzida com dois machos e duas fêmeas.

Figura 2 - Imagem mostrando ninhada normal com doze filhotes e ninhada reduzida com 4 filhotes.



Fonte: Novais (2020).

2.3 OBESIDADE E DEPRESSÃO

A ligação entre obesidade e depressão pode ser atribuída a mecanismos fisiopatológicos compartilhados, como vias imunometabólicas caracterizadas por aumento da resposta pró-inflamatória e desregulação de hormônios homeostáticos responsáveis pelo metabolismo energético (Penninx, 2013).

A obesidade é caracterizada por baixo grau de ativação pró-inflamatória. A ativação imune periférica pode desencadear respostas inflamatórias cerebrais que participam de processos neuroquímicos e/ou endócrinos depressivos (ou seja, depleção e degradação do triptofano em produtos finais neurotóxicos ou hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal) (Miller; Raison, 2015; Pace; Miller, 2009). A sinalização central interrompida do hormônio leptina derivado de adipócitos (suprimindo a ingestão de alimentos e promovendo o gasto de energia) pode influenciar o humor. O desenvolvimento da resistência funcional central atenua os efeitos anorexígenos (desinibição da alimentação) da leptina, procognitivos e antidepressivos (Lu, 2007; Yamada, 2011). A regulação do humor da leptina pode ser exercida diretamente por meio de receptores expressos no hipocampo e na amígdala, influenciando a neurogênese e a neuroplasticidade no hipocampo e no córtex ou modulando o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (FARR, 2016; Licinio *et al.*, 1997).

Estabelecer o papel de tais mecanismos na depressão têm sido difícil. Embora a evidência meta-analítica forneça tamanhos médios de efeito, a força e a direção das associações de depressão com índices e biomarcadores relacionados à obesidade podem variar

consideravelmente entre diferentes subgrupos de pacientes devido à heterogeneidade clínica. Em estudos clínicos as características ligadas à depressão são preponderância do sexo feminino, idade mais precoce de início e maior gravidade (Lamers, 2010).

Csabi, Tenyi e Molnar (2000) realizaram um estudo com o objetivo de comparar um grupo de 30 crianças obesas em tratamento ambulatorial com um grupo de 30 crianças não obesas, no que se refere à presença de sintomas depressivos. Utilizaram como instrumento de coleta de dados uma Escala de Classificação para Depressão Infantil. Os resultados deste estudo mostraram uma maior proporção de sintomas depressivos em crianças obesas quando comparadas com as de peso normal. Outro estudo foi realizado em escolas do norte da Califórnia, para avaliar depressão em estudantes pré-adolescentes obesos (foram considerados obesos os participantes com o IMC igual ou maior que o percentil 85), com idade média de 8,4 anos. Nele, Erickson, Robinson, Haydel e Killen (2000) encontraram significância no aumento da frequência de sintomas depressivos apenas entre as meninas, situação aparentemente relacionada à preocupação com o excesso de peso.

Devido às fortes evidências epidemiológicas que associam obesidade a depressão (Luppino *et al.*, 2010; Xu; Anderson; Lurie-Beck, 2011), tornam importantes os estudos acerca do tema.

2.4 DEPRESSÃO

O número de pessoas que vivem com depressão aumentou 18% entre 2005 e 2015. É o que aponta um novo relatório global lançado nesta quinta-feira (23) pela Organização Mundial da Saúde (WHO). De acordo com a publicação “Depression and other common mental disorders: global health estimates”, há 322 milhões de pessoas vivendo com esse transtorno mental no mundo. A prevalência é maior entre as mulheres (Opas, 2017).

É um problema médico grave e altamente prevalente na população em geral. De acordo com estudo epidemiológico a prevalência de depressão ao longo da vida no Brasil está em torno de 15,5%. Segundo a WHO, a prevalência de depressão na rede de atenção primária de saúde é 10,4%, isoladamente ou associada a um transtorno físico. De acordo com a WHO, a depressão situa-se em 4º lugar entre as principais causas de ônus, respondendo por 4,4% dos ônus acarretados por todas as doenças durante a vida (MS, 2022). Ocupando o primeiro lugar quando considerado o tempo vivido com incapacitação ao longo da vida (11,9%). Estudos mostram prevalência ao longo da vida em até 20% nas mulheres e 12% para os homens.

Devido à heterogeneidade clínica e etiológica dos transtornos depressivos, tem sido

difícil elucidar por completo a fisiopatologia da depressão. Por ser uma doença multifatorial, necessita de várias estratégias para o seu tratamento. As teorias disponíveis são baseadas em estudo que investigam o estresse psicossocial (hormônios do estresse), os neurotransmissores (serotonina, noradrenalina, dopamina, glutamato e ácido gama- aminobutírico (GABA), os neurocircuitos, os fatores neurotróficos e o ritmo circadiano (Hasler, 2010).

Dentre as teorias sobre a etiologia biológica da depressão, a teoria clássica propõe a hipótese de que a doença se deve à diminuição de neurotransmissores monoaminérgicos: noradrenalina (NA), dopamina (DA) e serotonina (5-HT). Conforme essa teoria, o sistema neurotransmissor trimonoaminérgico pode estar disfuncional em diversos circuitos cerebrais, com diferentes neurotransmissores envolvidos, dependendo do perfil de sintomas do paciente, podendo provavelmente ser secundária a um evento primário (Stahl, 2014; Hasler, 2010; Sousa *et al.*, 2015).

Estudos sobre a fisiopatologia do transtorno depressivo revelam que há uma redução no sistema de monoaminas. As monoaminas representam um grupo de neurotransmissores que incluem: serotonina, dopamina, noradrenalina, entre outros. A depressão maior tem sido relacionada com danos na via de sinalização que controla a neuroplasticidade e sobrevivência celular e com a diminuição de número e tamanho de células nervosas no hipocampo.

A FIG. 3 demonstra os principais mecanismos fisiopatológicos da depressão.

Figura 3 - Mecanismos fisiológicos da depressão



Fonte: Adaptado de Chopra; Kumar; Kurah (2011).

Antes da década de 70, acreditava-se que essa patologia só acometia as crianças em casos bem raros. De acordo com Boruchovitch (2003), os estudos sobre a depressão infantil começaram no início do século XX, neste período a doença foi separada da mania. O transtorno depressivo infantil a princípio não era levado muito a sério e não se acreditava que crianças ficassem deprimidas. Diante disso, a depressão maior se encontrava no contexto de confinamento e segregação.

Segundo Adànez (1995), não existe uma definição consensual sobre a depressão infantil. Todavia, pode-se afirmar que se trata de uma perturbação orgânica que envolvem variáveis biológicas, psicológicas e sociais.

Bahls (2002) descreve cuidadosamente como a depressão costuma se apresentar em cada faixa etária podendo causar sérios prejuízos ao seu desenvolvimento como um todo. Em idade pré-escolar são mais frequentes os sintomas físicos, como dores de cabeça e abdominal, fadiga, tontura, acrescidos de fobias, dificuldade de socialização, hiperatividade, alterações no sono e apetite, falta de prazer em brincar e ir à escola, além de comportamentos autodestrutivos. Na idade escolar os sintomas já conseguem ser verbalizados e se assemelham aos dos adultos: choro fácil, aparência triste, ansiedade de separação, queda no rendimento escolar, recusa escolar e desejo de morte. Na adolescência, as meninas apresentam mais sintomas depressivos do que os meninos. As hipóteses mais prováveis são as formas de socialização, como são encorajadas a confrontar com os sentimentos (tristeza, choro e desânimo) enquanto os meninos são incentivados a usar meios de distração.

A depressão infantil encontra-se cada vez mais frequente em crianças e adolescentes, tanto que atualmente, não restam dúvidas da depressão infantil e da diversidade dos transtornos. Mesmo que a depressão infantil apresente sintomas atípicos, levando em conta a idade e as fases das crianças, os sintomas costumam ser os mesmos em todas as faixas etárias. Esses sintomas atípicos são a “depressão mascarada”, encoberta por outros problemas de comportamento como enurese, hiperatividade, insônia, agressividade e ansiedade. Os possíveis fatores que causam a depressão na infância são diversos. Sendo a obesidade um dos pressupostos desta patologia, como exposto acima. Dados da WHO (Organização Mundial da Saúde) divulgados em 2021 mostram que, no mundo, a depressão entre crianças na faixa dos 6 aos 12 anos saltou de 4,5% para 8% na última década. A depressão infantil desencadeia várias outras doenças tais como: anorexia, bulimia, entre outras (WHO, 2020).

Nas crianças, assim como no adulto, diversos modelos são utilizados para estudar esta patologia tais como, modelo biológico, modelo comportamental, modelo cognitivo e modelo

psicanalítico, cada qual leva em consideração uma linha de fatores, porém, é importante entender que os fatores se correlacionam e interagem entre si (Cruvinel; Boruchovitch, 2003).

Maia (2017) indica ainda que a depressão infantil pode ocorrer por decorrência de alterações endócrinas e neurológicas. Pesquisas iniciais, realizadas em modelos animais, buscam conhecer melhor essa relação entre a depressão e fatores endócrinos e neurológicos, a fim de buscar melhores entendimentos sobre suas raízes biológicas.

2.5 TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

Segundo Gusmão *et al.* (2020), no que tange ao manejo do tratamento da depressão infantil, se faz necessário um acompanhamento multiprofissional com a abordagem da Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) e o tratamento farmacológico com os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs).

Ao se escolher um psicofármaco é importante usar a dose inicial padrão para a idade e a opção pelo medicamento deve estar baseada nos sintomas. Com essa seleção é possível se ter um menor risco de causar efeitos colaterais sérios ao paciente (Rocha *et al.*, 2004). Outras situações que também podem influenciar nesta escolha são a idade, as condições de saúde geral da criança e o uso de outros medicamentos. Alguns dos efeitos colaterais que podem ser apresentados são dor de cabeça, enjoo, dor abdominal, secura na boca ou visão turva, e devem ser sempre relatados ao médico para avaliar a possibilidade de alterar a dose ou tipo de medicamento (Beltrame *et al.*, 2017).

Em termos de eficácia, em estudos sobre o assunto, o fármaco fluoxetina associado à terapia cognitivo- comportamental (TCC) foi mais eficaz do que a TCC sozinha. A nortriptilina foi menos eficaz que a maioria das intervenções ativas. Em termos de aceitabilidade, a nefazodona e a fluoxetina foram associadas a menos abandono do que a sertralina, imipramina e desipramina; a imipramina foi associada a mais abandono do que a pílula placebo, desvenlafaxina, fluoxetina mais TCC e vilazodona. A maioria dos resultados foi classificado como “baixo” a “muito baixo” em termos de confiança das evidências de acordo com a confiança na meta-análise. Além disso, a fluoxetina é o único fármaco aprovado para tratamento da depressão na criança e no adolescente nos EUA (Oliveira *et al.*, 2019).

Os efeitos colaterais dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), como a fluoxetina, por exemplo, podem se apresentar como mania, hipomania e ativação comportamental (agitação, impulsividade, conduta desafiante). Os estudos encontrados mostram que os jovens têm maior probabilidade de cometerem suicídio e, comparando os

estudos realizados antes de se iniciar o tratamento com antidepressivos e após iniciar o tratamento, mostrou-se positivo em relação à diminuição de casos (Zhou *et al.*, 2020).

A infância e adolescência são etapas para risco de desenvolvimento de depressão, esta é uma doença que tem como característica a falta de participação em atividades sociais, sentimento de culpa e baixa autoestima (Oliveira *et al.*, 2019). A prática clínica aconselha a psicoterapia como a primeira etapa no tratamento, contudo, a terapia em união com os antidepressivos mostra resultados eficazes em comparação com o uso de antidepressivos isoladamente (Zhou *et al.*, 2020). Assim, as medicações mais utilizadas são os ISRS, sendo a fluoxetina, o cloridrato de sertralina e a paroxetina os mais recomendados. Os antidepressivos tricíclicos, como a imipramina, têm resposta terapêutica mais em longo prazo. A imipramina é um inibidor da recaptção neuronal de noradrenalina (NA) e de 5-HT, na mesma proporção. Os efeitos adversos mais frequentes são: sedação, constipação, visão turva, hipotensão ortostática, taquicardia, retenção urinária, excitação, irritabilidade, inapetência, aumento de sudorese e aumento do apetite (Rocha; Batista; Nunes, 2004).

A fluoxetina possui os seguintes efeitos adversos: falta de apetite, perda de peso, náuseas, aumento da ansiedade, insônia e agitação (Carlini *et al.*, 2009). Esta droga é metabolizada no sistema enzimático P450, em virtude disso, o potencial para interação com outras drogas metabolizadas por este sistema pode causar aumento de níveis plasmáticos de antidepressivos tricíclicos, carbamazepina, diazepam e fenitoína, entre outros. Ademais, o cloridrato de sertralina é indicado para crianças entre 6 e 17 anos, atua inibindo a captação neuronal de serotonina (5-HT) no sistema nervoso central, seus principais efeitos adversos incluem: náuseas, insônia, diarreia, sonolência e problemas de ejaculação (Rocha; Batista; Nunes, 2004).

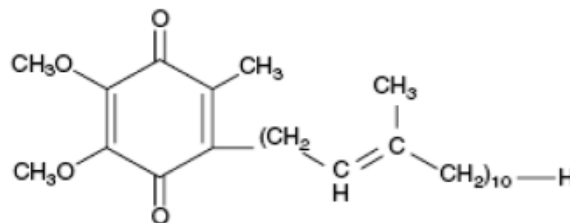
Porém, como meios de tratamento destes transtornos e sintomas diversos, o uso de grande parte dos medicamentos é restrito durante a primeira fase da vida, trazendo inquietudes por parte dos profissionais da área da saúde e pela sociedade, uma vez que as dificuldades metodológicas relacionadas à segurança e eficácia dos fármacos para esse grupo populacional é uma problemática (Gusmão *et al.*, 2020).

2.6 TRATAMENTO ALTERNATIVO DA DEPRESSÃO UTILIZANDO CO-Q10

Tendo em vista o exposto acima, acredita-se na importância de se sugerir e estudar novas formas de terapias. Acredita-se que a Coenzima Q10 (Co-Q10), por suas propriedades farmacológicas apresente-se como uma alternativa frente aos transtornos do tipo depressivos.

Sintetizada endogenamente, a Co-Q10, ou conhecida também como Ubiquinona, é uma substância considerada uma provitamina lipossolúvel (Collins, 1993) que, em 1957, foi primeiramente isolada a partir da mitocôndria de coração bovino (Kumar *et al.*, 2009). As maiores concentrações de Co-Q10 são observadas nos tecidos do coração, fígado, cérebro e músculo esquelético, mas pode ser encontrada em todas as células do corpo humano, sintetizada pelas mesmas. Atua como uma coenzima essencial na cadeia respiratória mitocondrial e se localiza na membrana interna das mitocôndrias, interagindo com enzimas específicas (Spindler *et al.*, 2009).

Figura 4 - Estrutura de Co-Q10



Fonte: Prakash *et al.*, (2010).

A CoQ10, previne danos oxidativos provocados por radicais livres, quando está em sua forma reduzida, e aumenta a expressão de proteínas de desacoplamento mitocondrial, efeito descrito como antiapoptótico que é capaz de reduzir consideravelmente a geração destes radicais (Tavares, 2015). A sua capacidade de proteger proteínas da membrana mitocondrial, fosfolípidos e o DNA dos danos oxidativos, além de poder auxiliar na produção de outros antioxidantes como o ácido ascórbico e o a-tocoferol são as suas principais características (Park, 2006). Em experimentos com doenças neurodegenerativas, a Co-Q10 demonstrou neuroproteção apresentando, assim, importante papel, também, no tratamento de distúrbios neuromusculares e doenças neurodegenerativas (Muller *et al.*, 2003), como o Parkinson, já que atua originando uma defesa contra radicais livres provenientes dessa doença (Lange *et al.*, 2019).

A Co-Q10, além da sua produção endógena, pode ser adquirida através de alguns alimentos de origem animal e vegetal, porém, em concentrações muito pequenas. Além disso, pode ser administrada na forma de suplemento alimentar ou nutracêutico (Mason, 2005).

A suplementação oral com Co-Q10 foi relacionada, em estudos, ao aumento dos seus níveis teciduais, apresentando associação com a redução do risco de mortalidade em pacientes com diabetes tipo II, doença renal crônica ou hepática, seja por efeitos no processo primário da doença ou na disfunção cardiovascular secundária, e do risco de mortalidade por doença

cardiovascular em idosos (Mantle, 2019). Há estudos que evidenciam a relação da sua utilização a benefícios no tratamento de outras doenças e também síndromes, como doenças cardíacas, melhoria na qualidade do sêmen de homens inférteis, síndrome de Down, câncer de mama e também no tratamento de enxaquecas (Tiano, 2010).

A concentração de Co-Q10 nos tecidos humanos diminui com a idade e atinge seu pico aos 20 anos, aumentando a necessidade de sua suplementação, devido aos danos que pode causar ao organismo (Linnane, 1998; Bliznakov, 1999).

Geralmente, a sua administração oral é bem tolerada, sem efeitos adversos graves detectados no uso de longo prazo (Hidaka, 2008). Embora estas constatações supracitadas, um estudo realizado por Staicu *et al.* (2011), com ratos, comprovam diversos benefícios da Co-Q10, porém, afirma que a administração materno-fetal de Co-Q10 pode aumentar o risco de lesões oxidativas para o recém-nascido (Compagnoni, 2004), concluindo que a administração desta substância em complexos antioxidantes não é recomendada durante a gravidez (Staicu *et al.*, 2011).

Um estudo anterior a este, realizado por Takayoshi (2009) traz informações relacionadas a estudos sobre a segurança da suplementação de Co-Q10, onde os mesmos indicam baixa toxicidade e não indução de efeitos adversos graves em humanos. Este estudo relata ainda informações sobre a ingestão diária aceitável em humanos (ADI) que é de 12 mg / kg / dia, calculada a partir do nível de efeito adverso não observado (NOAEL) de 1200 mg / kg / dia, resultante de um estudo de toxicidade crônica de 52 semanas em ratos, ou seja, 720 mg / dia para uma pessoa de 60 kg. Há ainda a evidência de estudos farmacocinéticos que sugerem que a biossíntese da Co-Q10 endógena não é influenciada pela administração exógena, indicando alta segurança para o uso da substância como suplemento dietético.

A administração de doses de 1200mg diárias de Co-Q10 apresentaram melhora de 44% na função neurológica, motora e na capacidade de realizar atividades cotidianas em comparação ao grupo tratado com placebo (Palan, 2010). No tratamento da hipertensão, em um ensaio clínico, a suplementação com Co-Q10 se mostrou promissora, uma vez que a mesma conseguiu melhorar o quadro de hipertensão de indivíduos em comparação àqueles em que foi administrado apenas placebo (Sing, 1999; Burke, 2001).

A suplementação com Co-Q10 na concentração igual a 300mg / dia reduziu, em atletas treinados, o risco de lesão muscular induzida por exercícios físicos. Observada a sua eficácia ergogênica, a administração aguda de Co-Q10 em jovens saudáveis foi capaz de modificar o metabolismo energético mitocondrial e os estímulos do sistema nervoso autônomo após a realização de exercícios físicos (Zheng, 2008). Tendo em vista as propriedades farmacológicas

supracitadas, acredita-se que a Co-Q10 pode se apresentar como uma alternativa promissora para o tratamento de transtornos do tipo depressivos, uma vez que os mesmos estão relacionados ao estresse oxidativo, aumento das citocinas pró-inflamatórias, disfunção do eixo HPA, dentre outros.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 ANIMAIS

Para o desenvolvimento deste trabalho foram necessários 8 ratos *Wistar* e 16 ratas *Wistar* adultos (220-250 gramas) que foram obtidos do Biotério Central da Universidade Federal de Alfenas. Os animais passaram por um período de ambientação de 7 dias no Laboratório de Neuroimunomodulação e foram agrupados em caixas de polipropileno adequadas à sua manutenção (3 a 4 animais por caixa). Estes animais permaneceram em ambiente com temperatura controlada (22 ± 2 °C) e ciclo claro-escuro de 12 horas, sendo as luzes acesas às 7 horas e desligadas às 19 horas. Os procedimentos experimentais também foram realizados a uma temperatura controlada (23 ± 1 °C) e os animais receberam água e ração comercial *ad libitum* durante todo o período experimental. Todos os procedimentos experimentais foram submetidos à CEUA da UNIFAL-MG, nº 0009/2021 (ANEXO I).

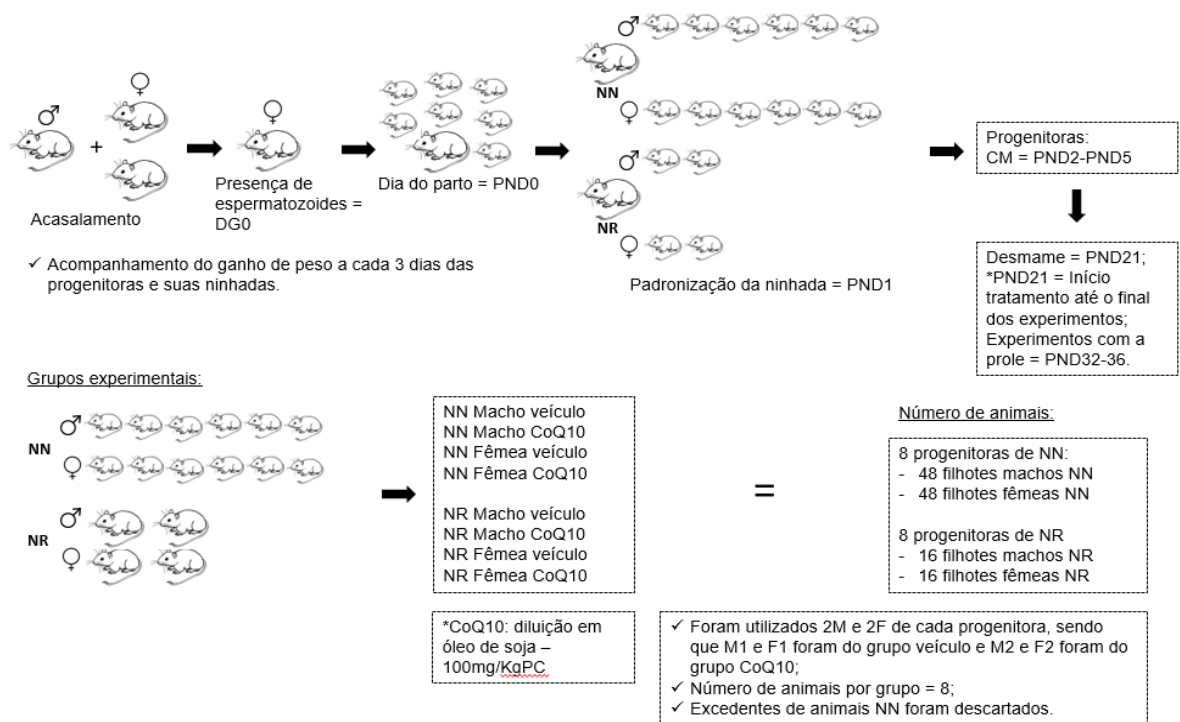
3.2 DELINEAMENTO E GRUPOS EXPERIMENTAIS

Após o período de ambientação, as ratas foram colocadas para acasalar com machos previamente experientes na proporção de 2 fêmeas para 1 macho. No dia seguinte, no período da manhã, foi realizado o lavado vaginal para verificar a prenhez das ratas e, se verificada a presença de espermatozoides na fase estral do ciclo da rata, considerou-se como o dia gestacional 0 (DG0). O dia do nascimento dos filhotes foi considerado como dia pós-natal zero (PND0) e, no PND1, as ninhadas foram padronizadas em ninhada normal (NN = 6 machos e 6 fêmeas) ou ninhada reduzida (NR = 2 machos e 2 fêmeas). O comportamento materno foi avaliado nos dias PND2 - PND5. As ninhadas foram desmamadas no PND21. Neste dia, os animais foram separados, por sexo, nos seguintes grupos: Ninhada Normal (NN) macho veículo, NN macho Co-Q10; Ninhada Normal (NN) fêmea veículo, NN fêmea Co-Q10; Ninhada Reduzida (NR) macho veículo, NR macho Co-Q10; Ninhada Reduzida (NR) fêmea veículo, NR fêmea Co-Q10.

Os grupos receberam, então, a partir do PND 21, via oral, veículo ou solução contendo Co-Q10 (na proporção de 100 mg de Co-Q10 por quilo de peso do animal, diluída em óleo de soja, na proporção de 10 ml por quilo de animal) diariamente até o final do experimento. Os animais foram pesados a cada três dias. No PND 32 foi realizada a habituação para o teste de Interação Social e no PND 33 foi realizado o teste de Interação Social; no PND 34 foi realizado

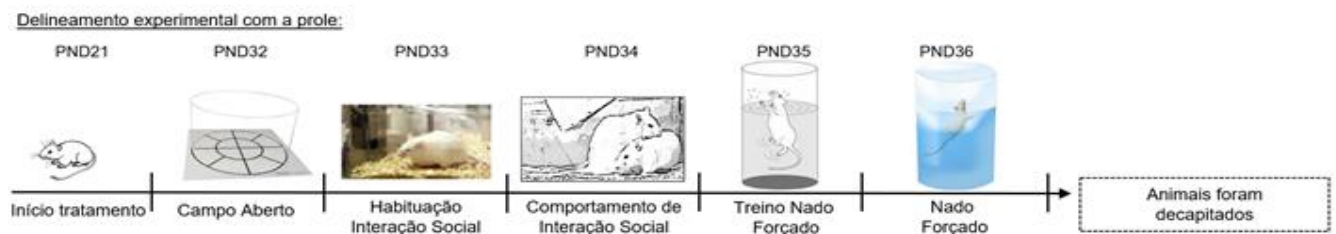
o treino do teste de nado forçado e no PND 35 foi realizado o teste de nado forçado para verificação dos parâmetros do tipo depressivos, bem como do efeito antidepressivo da CoQ10; no PND 36 foi realizado teste de campo aberto para avaliação da capacidade exploratória dos animais. Estes testes foram realizados com os mesmos animais, sendo um total de 8 animais por grupo. Logo em seguida à finalização do teste de nado forçado, os animais foram decapitados.

Figura 5 - Representação esquemática parcial do delineamento experimental do projeto de pesquisa



Fonte: Da autora

Figura 6 - Representação esquemática do delineamento experimental do projeto de pesquisa contendo os TESTES COMPORTAMENTAIS



Fonte: Da autora

3.3 PREPARO DA SOLUÇÃO DE COQ10

Como veículo, utilizou-se o óleo de soja, via oral, por gavagem (FIG. 7), na proporção de 10 ml por quilo de peso do animal.

A Co-Q10 foi obtida por meio da Farmácia Alfenense de Manipulação, lote 19H17 – B02 - 051994, na forma de pó. Por se tratar de uma provitamina lipossolúvel (Collins, 1993), o pó foi diluído diariamente em veículo (óleo de soja), sendo 100 mg de Co-Q10 por quilo de peso do animal (FIG. 8), administrado diariamente na prole, a partir do PND 21 até o final do experimento. Essa dose foi escolhida após a busca na literatura por estudos que testaram a Co-Q10 como suplementação para tratamento de depressão ou patologias, cujos mecanismos fisiopatológicos eram semelhantes aos da depressão. Estes estudos utilizaram concentrações variadas de CoQ10, sendo: 50, 100, 200 mg/kg/dia (Andalib *et al.*, 2019), 500 mg/kg/dia (Farhangi *et al.*, 2014); 10 mg/kg/dia (Aboul-Fotouh, 2013); 25, 50, 100 e 150 mg/kg/dia (Bakunina *et al.*, 2015), todas apresentando segurança de uso e ausência de efeitos indesejáveis.

Figura 7 - Dosagem e diluição Co-Q10



Fonte: Da autora

3.4 GANHO DE PESO DAS NINHADAS E FILHOTES

Os animais foram pesados (FIG. 8) a cada 3 dias, do início do experimento e até o final dos testes comportamentais, para avaliação do ganho de peso.

Figura 8 - Acompanhamento de ganho de peso dos filhotes



Fonte: Da autora

3.5 AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO MATERNO

O comportamento materno das ratas lactantes foi avaliado do PND2 ao PND5, sendo observado 1 vez a cada 3min, 3h/dia em dois períodos, das 7h30min às 9h e das 15h30min às 17h (adaptado de Vilela; Giusti-Paiva, 2014).

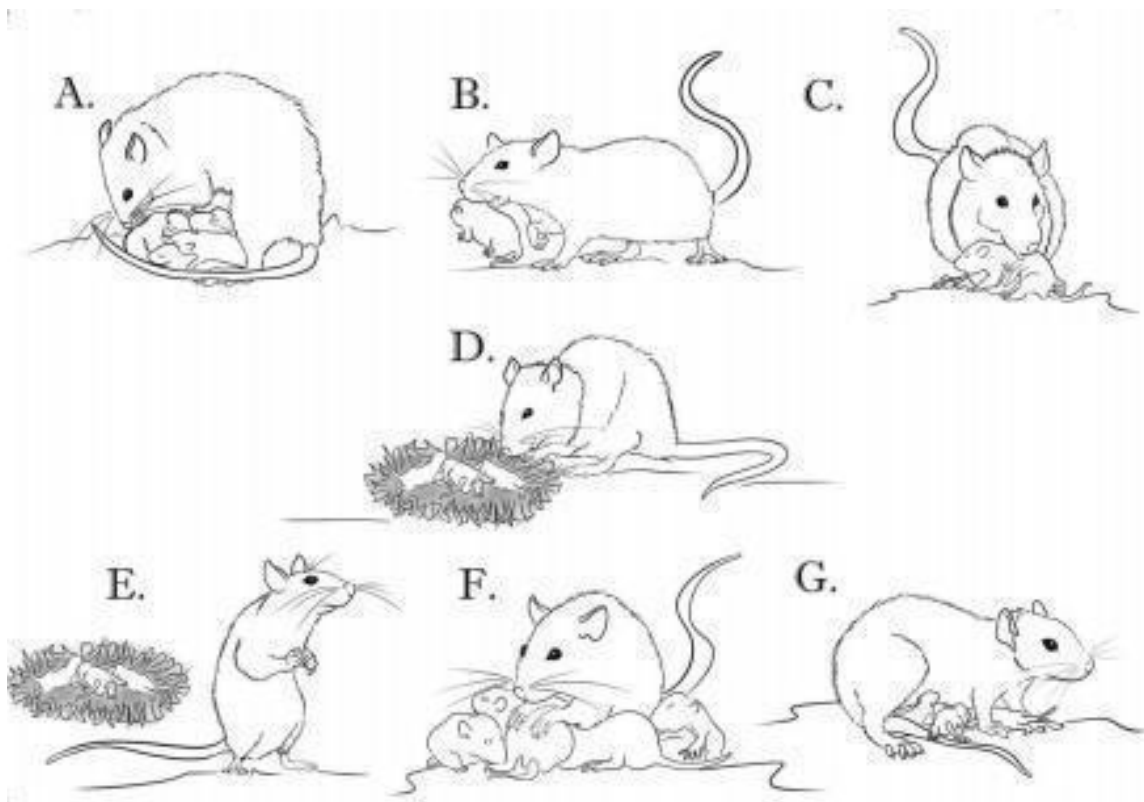
Os seguintes parâmetros comportamentais foram observados:

- A) número de vezes que a rata fica sem filhotes: quando a rata estiver fora do ninho, explorando, alimentando-se, sem contato físico com os filhotes;

- B) número de vezes que a rata fica lambendo filhotes;
- C) número de vezes que a rata fica sobre os filhotes em posição não arqueada;
- D) número de vezes que a rata fica sobre os filhotes em posição arqueada (cifose);
- E) número de vezes que a rata fica em posição passiva: deitada de costas ou de lado;
- F) número de vezes que a rata fica construindo o ninho: quando a rata pega o filhote pela boca ou empurra-o para o ninho;
- G) número de vezes que a rata fica limpando-se.

Estes parâmetros maternos e não maternos de comportamento foram quantificados e representados em percentuais, para posterior análise estatística.

Figura 9 - Representação esquemática de alguns parâmetros avaliados no comportamento materno.



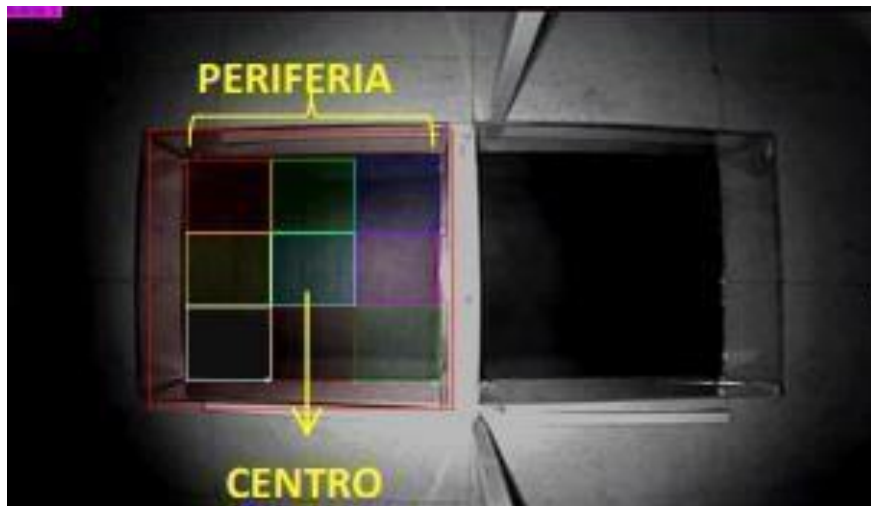
Fonte: Veronesi (2016).

Nota: Posição de cifose (A), carregando filhote (B), lambendo filhote (pup-grooming/licking pups) (C), construindo ninho (D), fora do ninho (E), agrupando os filhotes (F), sobre os filhotes (G).

3.6 TESTE DO CAMPO ABERTO NOS FILHOTES

O teste de campo aberto foi realizado no PND 32. É um teste útil para análise da atividade locomotora do animal, pois permite a quantificar a atividade locomotora exploratória espontânea (Vilela, 2009). O aparato do campo aberto consiste em uma caixa quadrada de acrílico (60 cm x 60 cm x 60 cm), onde os ratos foram colocados no centro da arena e filmados por cinco minutos. Após cada teste, o campo aberto foi limpo com álcool 5%. A análise foi realizada utilizando o programa EThoVision XT 9.0, que é um sistema de observação computadorizado que é capaz de realizar rastreamento, análise e reconhecimento comportamental por meio de vídeos, avaliando o tempo de imobilidade e a distância percorrida durante os cinco minutos (Noldus; Spink; Tegelenbosch, 2001).

Figura 10 - Representação do aparato de campo aberto e sua análise pelo programa.



Fonte: Rodrigues (2017).

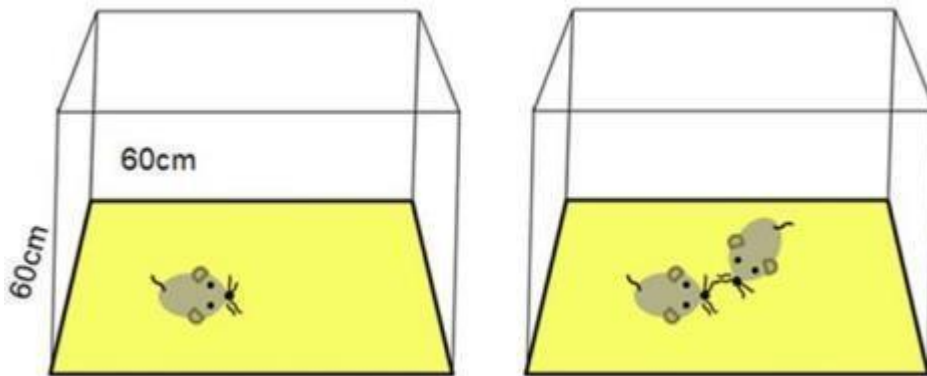
Nota: Imagem do aparato onde é realizado o teste de campo aberto. A figura da esquerda mostra uma representação de como a locomoção do animal é avaliada e quais os quadrantes considerados nessa avaliação.

3.7 TESTE DE COMPORTAMENTO SOCIAL DE BRINCAR NOS FILHOTES

O teste de comportamento social de brincar foi realizado em uma caixa quadrada de acrílico (60 cm x 60 cm x 60 cm). No PND33 os ratos foram individualmente habituados à caixa durante 10 minutos. Os animais foram mantidos isolados para aumentar sua motivação social e assim facilitar a expressão do comportamento pré-púbere de brincadeira, cujo teste ocorreu no PND34 (Trezza; Vanderschuren; 2008; Trezza; Baarendse; Vanderschuren, 2009). O teste consiste em colocar dois animais pertencentes ao mesmo grupo experimental na arena de teste durante 10 minutos e as interações do comportamento pré-púbere de brincadeira são

registradas para posterior análise. Foi registrado o tempo em segundos em que cada animal interagiu com o outro animal. Com o objetivo de reduzir as interferências nas respostas comportamentais, os animais em pares não diferiram de 10 g no peso corporal e não apresentaram experiência social anterior (Melancia *et al.*, 2018).

Figura 11 - Representação do teste de comportamento social de brincar



Fonte: Novais (2020).

Nota: Aparato utilizado para realização do teste de comportamento social de brincar. Na imagem à esquerda pode-se observar o animal em habituação e na figura à direita dois animais colocados para interagir.

3.8 TESTE DO NADO FORÇADO NOS FILHOTES

O teste do nado forçado (TNF) é um modelo para avaliar parâmetros tipo depressivo, desenvolvido de acordo com o método descrito por Porsolt e colaboradores (1978). Utiliza-se um cilindro de acrílico, com dimensões de 24 cm de diâmetro e 60 cm de altura, preenchido com água à $25^{\circ}\text{C} \pm 2$ até a altura de 40 cm. O volume de água permite que o animal nade ou boie (float) sem encostar as patas ou a cauda no fundo do recipiente. Um dia antes do teste os animais foram treinados por 15 minutos, no PND 35, após a sessão de natação eles foram secos com toalhas. No dia do teste, PND 36, 24 horas após o treino, os ratos foram colocados no cilindro por 5 minutos e foi avaliado o tempo de imobilidade, cronometrado durante a respectiva sessão. A análise foi realizada através da observação dos vídeos obtidos por filmagem dos cinco minutos do dia teste (Cryan; Markou; Lucki, 2005; Kirkedal *et al.*, 2017).

A FIG. 12 mostra o animal, no aparato de nado forçado, em imobilidade, mantendo movimentos suficientes apenas para boiar.

Figura 12 Representação do animal durante o teste de nado forçado



Fonte: Novais (2020).

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos foram analisados pelo *software GraphPad* versão 8.0 e expressos como média + erro padrão da média (EPM). Para análise do comportamento materno foi utilizado o teste t de *Student* para amostras independentes.

Para análise do ganho de peso foi utilizado a análise de variância de duas vias para medidas repetidas (2way-RM-ANOVA) utilizando a ninhada (normal ou reduzida) e dias (DPP1 ao PDD36) como fatores. Para os testes comportamentais foi utilizado a análise de variância de duas vias (2way-ANOVA) considerando o tratamento (veículo ou Co-Q10) e ninhada (normal ou reduzida) como fatores, seguida do pós-teste de *Bonferroni*. Os resultados com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

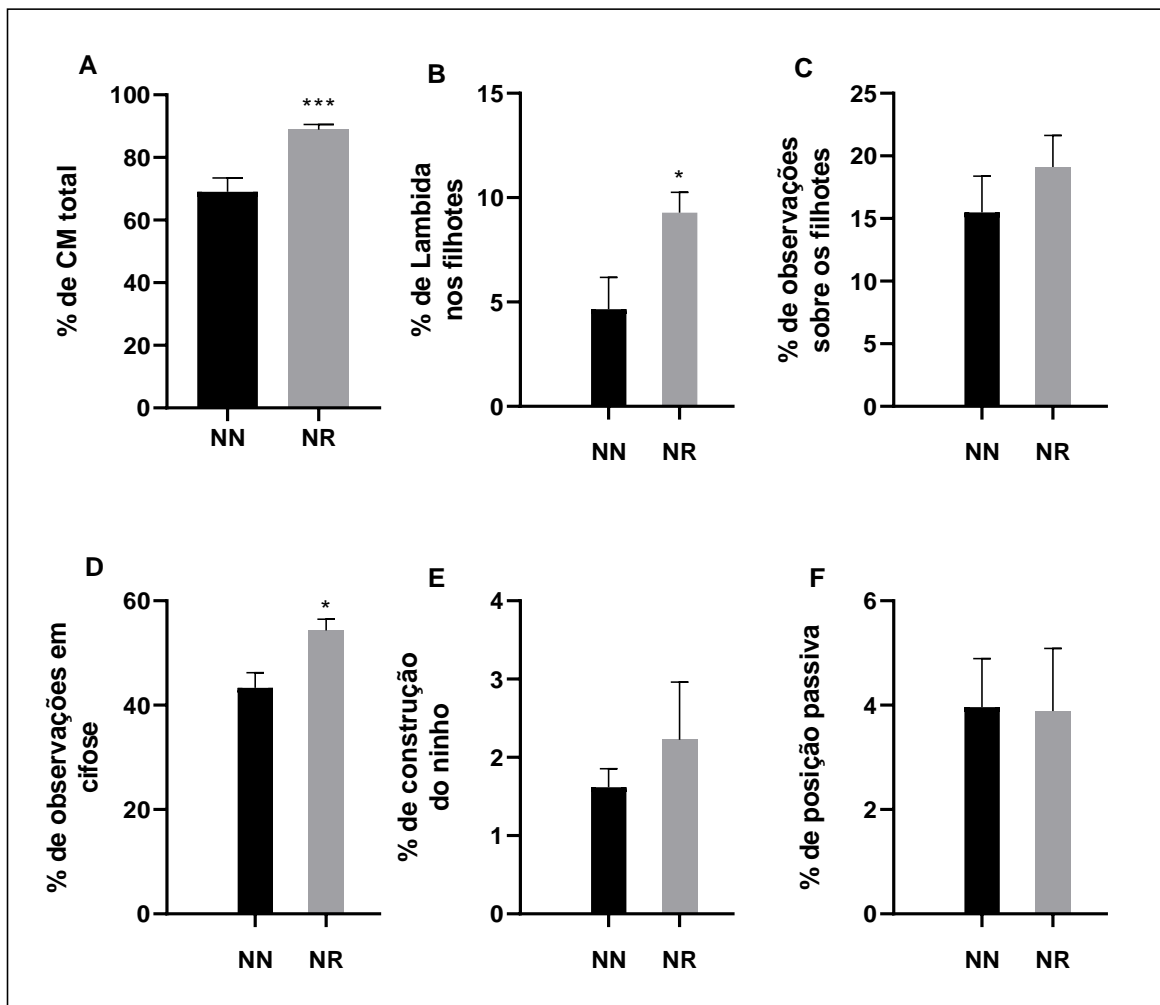
4 RESULTADOS

Os animais utilizados para a realização deste trabalho foram adquiridos junto ao Biotério Central da Universidade Federal de Alfenas, de acordo com o registro no CEUA nº 0009/2021 (ANEXO I).

4.1 AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO MATERNO

A avaliação da porcentagem do comportamento materno de ratas do grupo ninhada normal (NN) e ninhada reduzida (NR) do 2º ao 6º dia de lactação está representada na FIG. 13.

Figura 13 - Parâmetros maternos das ratas.



Fonte: Da autora.

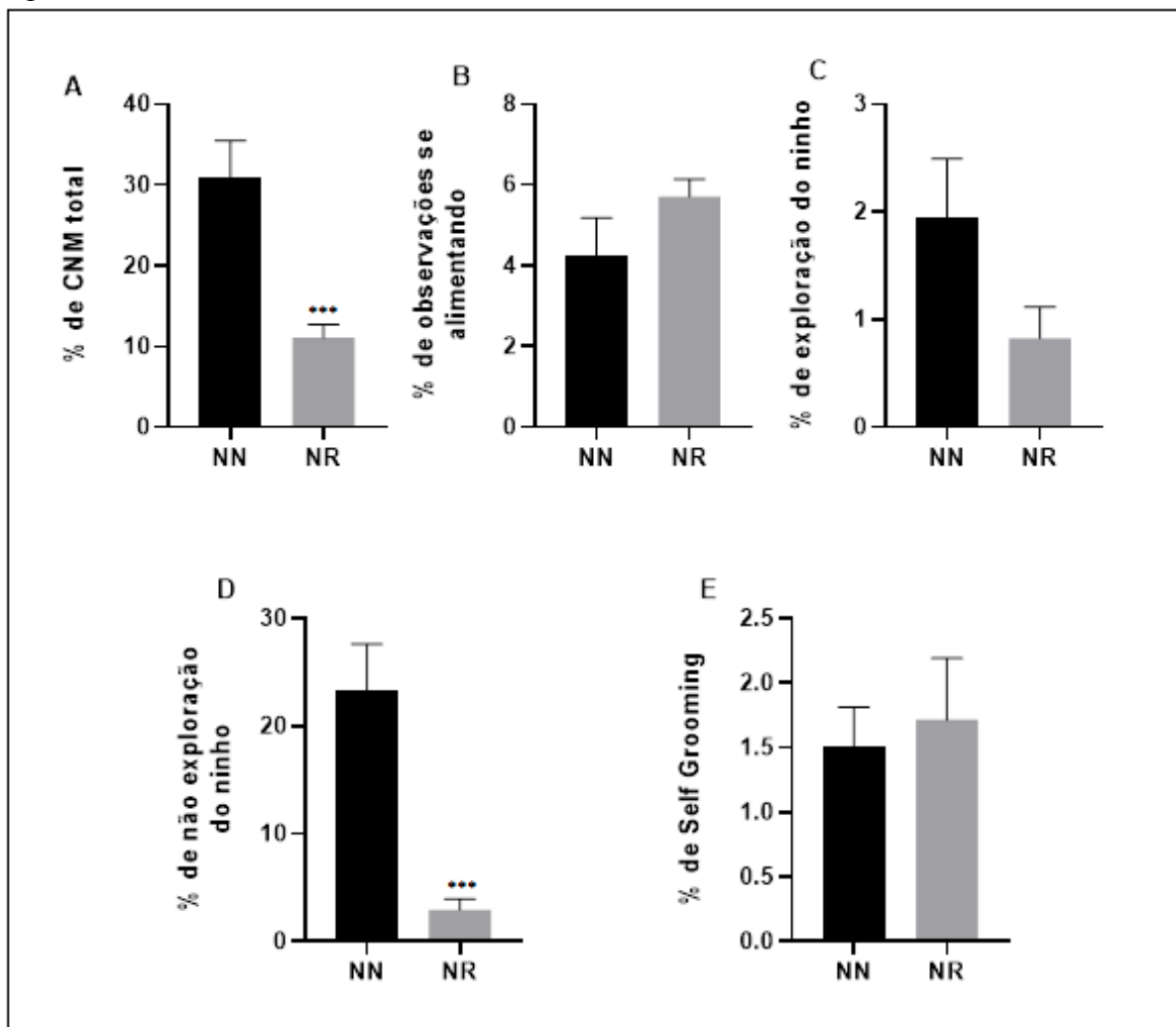
Nota: Porcentagem dos parâmetros maternos das ratas lactantes do grupo ninhada normal (NN, n = 5) e ninhada reduzida (NR, n = 8) avaliados durante a primeira semana pós-parto. Sendo, (A) comportamento materno total; (B) lambida nos filhotes; (C) sobre os filhotes; (D) cifose; (E) construção do ninho; (F) posição passiva. Os dados foram analisados pelo Teste t de *student* para

amostras independentes e os valores foram expressos como média + EPM). * $p < 0.05$ e *** $p < 0.001$ comparado com os grupos de ratas de NN (Da autora).

Houve aumento da porcentagem dos parâmetros maternos totais (FIG. 13A) das mães do grupo NR ($t_{11}=6.935$; $p < 0,001$) em relação às mães do grupo NN. Observando-se os comportamentos isoladamente, as mães do grupo NR tiveram um aumento da porcentagem dos parâmetros de lamber os filhotes ($t_{11}=3.088$, $p < 0,05$; FIG. 13B) e de posição de cifose ($t_{11}=2,708$; $p < 0,05$; FIG. 13D) comparado às mães do grupo NN. Não observamos diferença nos demais comportamentos: sobre os filhotes (FIG. 13C), $t_{11}=0,9229$, $p > 0,05$; construindo o ninho (FIG. 13E), $t_{11}=0,6277$, $p > 0,05$; e posição passiva (FIG. 13F), $t_{11}=0,04262$, $p > 0,05$.

A avaliação da porcentagem do comportamento não materno (CNM) de ratas do grupo ninhada normal (NN) e ninhada reduzida (NR) do 2º ao 6º dia de lactação está representada no gráfico da FIG. 14.

Figura 14 - Parâmetros não maternos das ratas.



Fonte: Da autora.

Nota: Porcentagem dos parâmetros não maternos das ratas lactantes do grupo ninhada normal (NN, $n = 5$) e ninhada reduzida (NR, $n = 8$) avaliados durante a primeira semana pós-parto. Sendo, (A) comportamento não materno total; (B) alimentando; (C) explorando o ninho; (D) não explorando o ninho; (E) *self grooming*. Os dados foram analisados pelo Teste t de *student* para amostras independentes e os valores foram expressos como média + EPM). *** $p < 0.001$ comparado com os grupos de ratas de NN (Da autora). Houve redução da porcentagem dos parâmetros não maternos totais (FIG. 14A) do grupo NR ($t_{11}=4,935$; $p < 0.001$) em relação ao grupo NN. Observando-se os comportamentos não maternos isoladamente, houve redução da porcentagem do número de observações dos parâmetros não explorando o ninho (FIG. 14D) do grupo NR ($t_{11}=5,648$; $p < 0.001$)

em relação ao grupo NN. Não observamos diferença nos demais comportamentos: alimentando (FIG. 14B) $t_{11}=1,617$, $p>0,05$; explorando o ninho (FIG. 14C) $t_{11}=1,975$, $p>0,05$; *self grooming* (FIG. 14E) $t_{11}=0,3215$, $p>0,05$.

Porcentagem dos parâmetros não maternais totais e por cada tipo de comportamento: alimentando, explorando, não explorando (sem filhote), *self grooming*, das ratas lactantes do grupo de ninhada normal (NN) e ninhada reduzida (NR). Os dados foram submetidos à análise de Teste t de *student* com valores expressos como média \pm EPM (n= 8 animais por grupo). *** $p<0,001$ comparado com os grupos NR.

4.2 AVALIAÇÃO DOS FILHOTES

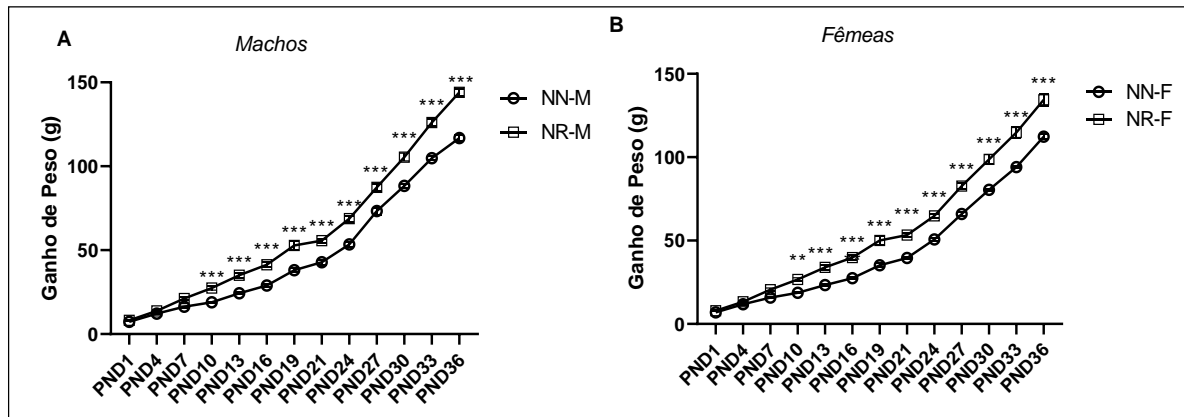
4.2.1 Ganho de peso dos filhotes

O ganho de peso dos animais de ninhada normal (NN) e reduzida (NR) do PND1 ao PND36 nos animais machos (A) e fêmeas (B) está representado no gráfico da FIG. 15.

Em relação aos animais machos (FIG. 15A), a 2way-RM-ANOVA mostrou efeito da ninhada ($F_{(1, 182)}=466,2$; $p<0,001$), do dia ($F_{(12,182)}=1481$; $p<0,001$) e da interação ($F_{(12, 182)}=12,66$; $p<0,001$) entre eles. O pós-teste de *Bonferroni* mostrou que os animais do grupo NR apresentaram maior ganho de peso corporal em relação ao grupo NN do PND10 ao PND36 ($p<0,001$).

Em relação aos animais fêmeas (FIG. 15B) a 2way-RM-ANOVA mostrou efeito da ninhada ($F_{(1, 182)}=426,6$; $p<0,001$), do dia ($F_{(12,182)}=1194$; $p<0,001$) e da interação ($F_{(12, 182)}=10,16$; $p<0,001$) entre eles. O pós-teste de *Bonferroni* mostrou que os animais do grupo NR apresentaram maior ganho de peso corporal em relação ao grupo NN do PND10 ao PND36 ($p<0,001$).

Figura 15 - Ganho de peso corporal dos animais machos (A) e fêmeas (B).



Fonte: Da autora

Nota: Ganho de peso corporal dos animais machos (A) e fêmeas (B) provenientes de mães do grupo ninhada normal (NN) e ninhada reduzida (NR). Os dados foram expressos como média + EPM (n=8 animais por grupo) e analisados por 2way-RM-ANOVA seguido pelo pós-teste de *Bonferroni*. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ comparado com os grupos NN, do dia pós-parto 1 ao 36 (PND1-36).

4.2.2 Testes comportamentais

4.2.2.1 Campo aberto

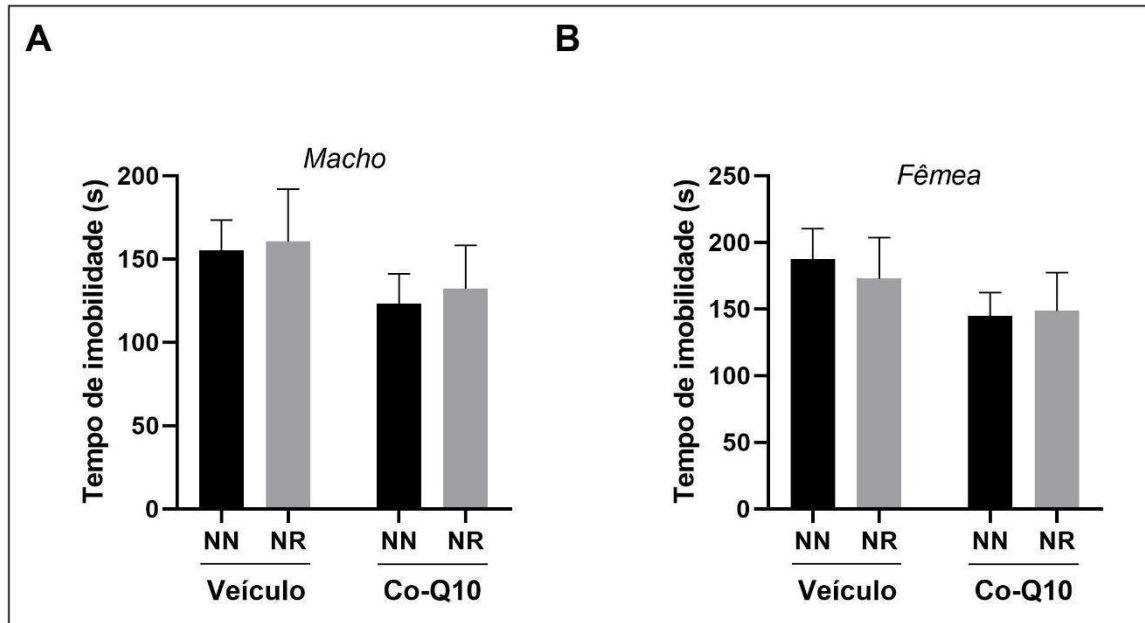
O tempo de imobilidade dos animais machos (A) e fêmeas (B) no teste de campo aberto. Está representado na FIG. 16.

Considerando os animais machos (FIG. 16A), o 2way-ANOVA não mostrou efeito da ninhada ($F_{(1, 28)}=0,43$; $p > 0,05$), nem do tratamento ($F_{(1, 28)}=0,09$; $p > 0,05$) e nem da interação ($F_{(1, 28)}=3,7$; $p > 0,05$) entre os grupos.

Nos animais fêmeas (FIG. 16B), o 2way-ANOVA também não mostrou efeito da ninhada ($F_{(1, 28)}=0,11$; $p > 0,05$), nem do tratamento ($F_{(1, 28)}=3,22$; $p > 0,05$) e nem da interação ($F_{(1, 28)}=0,38$; $p > 0,05$) entre os grupos.

Observando-se, assim, que não houve diferença quanto à distância total percorrida entre os animais de ninhada reduzida quando comparados com os da ninhada normal, mostrando que a obesidade pré-púbere gerada pela redução de ninhada não afetou a atividade locomotora dos animais. Nota-se, ainda, que a suplementação com Co-Q10 também não alterou este parâmetro analisado.

Figura 16 - Tempo de imobilidade avaliado no teste de campo aberto nos animais machos (A) e fêmeas (B).



Fonte: Da autora.

Nota: Tempo de imobilidade dos animais machos (A) e fêmeas (B) de ninhada normal (NN) e reduzida (NR) tratados com veículo ou coenzima Q10 (Co-Q10) e submetidos ao teste do campo aberto. Os dados foram expressos como média + EPM (n= 8 animais por grupo) e analisados por 2way-ANOVA seguido pelo pós-teste de *Bonferroni*.

4.2.2.2 Comportamento Social de Brincar

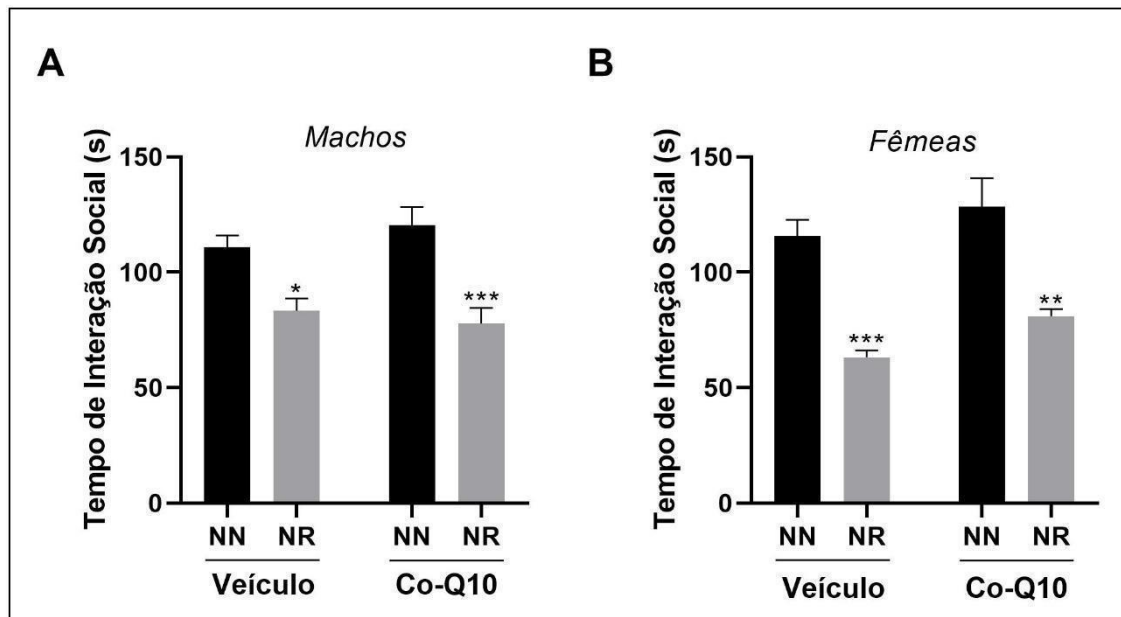
O tempo de interação social dos animais machos (A) e fêmeas (B) no teste de comportamento social de brincar está representado no gráfico da FIG. 17.

Considerando os animais machos (FIG. 17A), o 2way-ANOVA mostrou efeito da ninhada ($F_{(1, 28)}=29,79$; $p<0,001$), mas, não demonstrou efeito do tratamento ($F_{(1, 28)}=0,207$; $p>0,05$) e nem da interação ($F_{(1, 28)}=1,530$; $p>0,05$) entre eles. O pós-teste de *Bonferroni* mostrou que o grupo veículo-NR permaneceu menor tempo interagindo socialmente quando comparado com o grupo veículo-NN ($p<0,05$). As análises também indicaram que: o grupo Co-Q10-NR apresentou menor tempo de interação social quando comparado com o grupo Co-Q10-NN ($p<0,001$); e que não houve diferenças entre os grupos veículo-NR e Co-Q10-NR, e nem entre veículo-NN e Co-Q10-NN ($p>0,05$).

Com relação aos animais fêmeas (FIG. 17B), o 2way-ANOVA mostrou efeito da ninhada ($F_{(1, 28)}=33,32$; $p<0,001$). Porém, não houve efeito do tratamento ($F_{(1, 28)}=3,464$; $p>0,05$) e nem da interação ($F_{(1, 28)}=0,008$; $p>0,05$) entre eles. O pós teste de *Bonferroni* mostrou que o grupo veículo-NR permaneceu menor tempo interagindo socialmente quando comparado

com o grupo veículo-NN ($p<0,001$). As análises também indicaram que: o grupo Co-Q10-NR apresentou menor tempo de interação social quando comparado com o grupo Co-Q10-NN ($p<0,01$); e que não houve diferenças entre os grupos veículo-NR e Co-Q10-NR, e nem entre veículo-NN e Co-Q10-NN ($p>0,05$).

Figura 17 - Tempo de interação social avaliado no teste de comportamento social de brincar nos animais machos (A) e fêmeas (B).



Fonte: Da autora.

Nota: No Tempo de interação social dos animais machos (A) e fêmeas (B) de ninhada normal (NN) e reduzida (NR) tratados com veículo ou coenzima Q10 (Co-Q10) e submetidos ao teste de Comportamento Social de Brincar. Os dados foram expressos como média + EPM (n= 8 animais por grupo) e analisados por 2way-ANOVA seguido pelo pós-teste de *Bonferroni*. * $p<0,05$; ** $p<0,01$ e *** $p<0,001$ comparado com o grupo NN dentro do mesmo tratamento (Da autora).

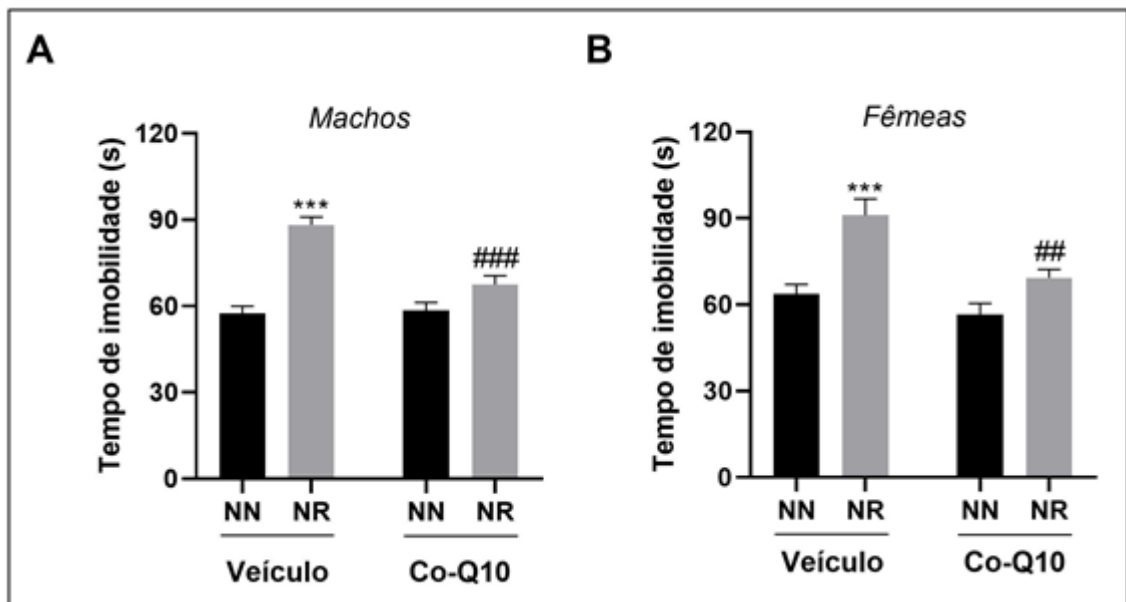
4.2.2.3 Nado Forçado

A avaliação do teste de nado forçado dos animais fêmeas (A) e machos (B) de ninhada normal e reduzida está representada no gráfico da FIG. 18

Considerando os animais machos (FIG. 18A), o 2way-ANOVA mostrou efeito da ninhada ($F_{(1, 28)}=37,82$; $p<0,001$), do tratamento ($F_{(1, 28)}=11,10$; $p<0,01$) e da interação ($F_{(1, 28)}=14,12$; $p<0,001$) entre eles. O pós-teste de *Bonferroni* mostrou que o grupo veículo-NR permaneceu maior tempo em imobilidade quando comparado com o grupo veículo-NN ($p<0,001$). As análises também indicaram que o grupo Co-Q10-NR apresentou redução do tempo de imobilidade quando comparado com o grupo veículo-NR ($p<0,001$).

Com relação aos animais fêmeas (FIG. 18B), o 2way-ANOVA mostrou efeito da ninhada ($F_{(1, 28)}=20,64$; $p<0,001$) e do tratamento ($F_{(1, 28)}=11,45$; $p<0,01$) mas não da interação ($F_{(1, 28)}=1,946$; $p>0,05$) entre eles. O pós-teste de *Bonferroni* mostrou que o grupo veículo-NR permaneceu maior tempo em imobilidade quando comparado com o grupo veículo-NN ($p<0,001$). As análises também indicaram que o grupo Co-Q10-NR apresentou redução do tempo de imobilidade quando comparado com o grupo veículo-NR ($p<0,01$).

Figura 18 - Tempo de imobilidade dos animais machos (A) e fêmeas (B) submetidos ao teste de nado forçado.



Fonte: Da autora.

Nota: Tempo de imobilidade dos animais machos (A) e fêmeas (B) de ninhada normal (NN) e reduzida (NR) tratados com veículo ou coenzima Q10 (Co-Q10) e submetidos ao teste do nado forçado. Os dados foram expressos como média + EPM (n= 8 animais por grupo) e analisados por 2way-ANOVA seguido pelo pós-teste de *Bonferroni*. *** $p<0,001$ comparado com grupo veículo-NN, ## $p<0,01$ e ### $p<0,001$ comparado com grupo veículo-NR (Da autora).

5 DISCUSSÃO

Os resultados deste trabalho apontam um aumento dos parâmetros de comportamentos maternos e redução dos não maternos pelas progenitoras de filhotes de ninhada reduzida (NR), tendo observados para este grupo (NR) uma maior frequência da posição de cifo e também uma menor frequência no comportamento de “não explorar”, porém, sem a presença do filhote. Nos grupos de ninhada reduzida, o número menor de filhotes ocasionou o ganho de peso aumentado dos filhotes a partir do PND16 e que se deu até o PND36 (último dia de experimento). Isso se dá em resposta a menor competição na lactação, maior cuidado materno e também a imaturidade no controle do apetite (Enes-Marques; Giusti-Paiva, 2018; Kennedy, 1957; Mozes; Sefcikova; Racek, 2014; Sefcikova; Racek, 2015). Estudos apontam que nestes casos, há também uma modificação na composição do leite, com aumento na proporção de lipídeos e triglicérides, o que auxilia ainda mais para o desenvolvimento precoce da obesidade dos animais de ninhada reduzida (Kaffman; Meaney, 2007).

No estudo realizado por Enes-Marques e Giusti-Paiva (2018), utilizando o protocolo de 3 animais no grupo de ninhada reduzida (1 macho e 2 fêmeas) e 12 animais no grupo de ninhada normal (com no máximo 6 machos) demonstrou um aumento de parâmetros maternos e uma diminuição dos não maternos de progenitoras de ninhada reduzida. Este fato pode se dar devido a relação entre a redução do número de filhotes com a consequente diminuição do requerimento de nutrientes da lactante fazendo com que ela precise passar menos tempo em busca de alimento e possa se dedicar por mais tempo aos cuidados dos filhotes.

Os mesmos autores apontaram ainda que as mudanças no tamanho da ninhada influenciam o comportamento materno que, conseqüentemente, refletem no desenvolvimento dos filhotes podendo ocorrer alterações nos parâmetros bioquímicos, metabólicos e neurocomportamentais na prole (Enes-Marques; Giusti-Paiva, 2018).

Um estudo realizado por Carvalho e colaboradores (2016) aplicou o mesmo protocolo de redução de ninhada utilizado no estudo de Enes-Marques e Giusti-Paiva (2018), e observou um ganho de peso maior em animais do grupo NR a partir do PND6 que se seguiu até o PND21, quando comparados aos de ninhada normal, demonstrando eficiência em induzir o ganho de peso de animais. O trabalho não apresenta as variações de peso após esta data. Já em nosso estudo, podemos observar, como já mencionado, um ganho de peso contínuo a partir do PND16 e que se deu até o último dia de experimentação (PND36). Podendo, portanto, ser relacionado à obesidade pré-púbere. Sendo assim, pode-se dizer que a supernutrição no início da vida pós-natal é caracterizada como um fator de risco para o desenvolvimento de obesidade (Rodrigues

et al., 2009). Habbout e colaboradores (2013) relatam ainda sobre a diferença entre a utilização do protocolo de ninhada reduzida e outros protocolos que podem induzir a obesidade, indicando que o protocolo de redução de ninhada é mais realista, ao ponto que gera uma elevação em média de 30% do peso do animal, sendo o mais indicado para estudos, pois, induz uma obesidade moderada, a qual não é revertida com mudança na ingestão alimentar, mostrando sua relação com a programação metabólica no período pré-púbere.

Estudos demonstram que o aumento dos cuidados maternos está relacionado a melhora do desempenho destes animais quando submetidos aos testes comportamentais, demonstrando a correlação destes cuidados com a neuroplasticidade e o neurodesenvolvimento dos filhotes (Meaney, 2001; Kaffman, Meaney 2007).

Desta forma, pode-se dizer que a redução de ninhada não influencia negativamente o comportamento materno. Portanto, os prejuízos no desenvolvimento dos filhotes não estão relacionados aos cuidados das mães, uma vez que não há negligência materna durante a sua fase inicial.

Devido às fortes evidências que associam a obesidade com a depressão (Luppino Et Al, 2010; Xu; Anderson; Lurie-Beck, 2011), no desenvolvimento deste trabalho os filhotes foram submetidos a testes comportamentais que verificaram parâmetros do tipo depressivo, provavelmente, pelo aumento da resposta pró-inflamatória e desregulação de hormônios homeostáticos responsáveis pelo metabolismo energético, como verificado por Penninx (2013).

A obesidade vem sendo relacionada, em estudos experimentais, com alterações comportamentais, entre elas o aparecimento de sintomas tipo depressivos em animais. Isso, pois, estudos indicam que o tecido adiposo pode ser capaz de liberar mediadores inflamatórios, que podem agir por todo o organismo desencadeando alterações comportamentais (Lacerda; Malelheiros; Abreu, 2016).

Para Damiani, Carvalho e Oliveira (2000) alguns transtornos psicológicos tais como depressão e ansiedade podem ser observados em indivíduos com obesidade, seja ela endógena ou exógena. Podendo, estes transtornos atuarem como causa ou como efeito do processo de aumento do peso.

No teste de campo aberto, realizado no PND32 em nosso estudo, não foi observada diferença significativa entre os animais de todos os grupos quanto ao tempo de imobilidade, que está relacionado à sua atividade locomotora.

Salari e colaboradores (2018) realizaram testes comportamentais com camundongos adultos obesos, com obesidade induzida pelo protocolo de redução de ninhada contendo 4 animais na ninhada reduzida e 16 animais na ninhada normal, os quais incluíram o teste de

campo aberto. Neste teste, assim como em nosso estudo, também não foi observada diferença entre os animais de ninhada reduzida e ninhada normal, mostrando que a redução de ninhada não levou à alteração na locomoção dos animais. Estudo realizado por Ryan e Wehmer (1975) também utilizou o protocolo de ninhada reduzida, com número de animais não especificados no método, mostrando que a obesidade induzida pela redução de ninhada não alterou a atividade locomotora em ratos adultos. Isso reforça que o uso do protocolo de redução de ninhada para a indução de obesidade, provavelmente não leva a alterações locomotoras dos animais.

Outro teste realizado neste estudo foi o de Comportamento Social de Brincar, no PND 34. O comportamento social apresentado no início do desenvolvimento tende a remeter o comportamento na fase adulta (Vitor- Vieira; Vilela; Giusti-Paiva, 2021), por isso, o mesmo vem sendo observado e estudado em diversas espécies. Brincar é essencial para o animal no período de vida entre PND 30-40 (Terranova *et al.*, 1993; AVILA *et al.*, 2020).

A princípio, os animais são isolados com a intenção de aumentar a motivação em iniciar o comportamento de brincar (Panksepp, 1981). Assim, quando submetidos ao teste de comportamento social de brincar, após um período de isolamento social, os animais tendem a exibir interação social de forma acentuada, perseguindo, cutucando, atacando e cheirando o outro como forma de interação e reconhecimento. Durante essa interação há a possibilidade de que um dos animais entre em contato com o outro e essa interação seja recíproca, porém, em algumas situações o animal solicitado pode não corresponder à interação social, fugindo (Vanderschuren; Trezza, 2013; Vitor-Vieira *et al.*, 2021).

Nosso estudo demonstrou que, quando comparamos os animais dos grupos de ninhada reduzida (NR) àqueles de ninhada normal (NN), de ambos os sexos, sendo tratados com veículo ou com Co-Q10, há uma menor interação social por parte dos animais dos grupos NR. Esses resultados do teste de Comportamento Social de Brincar estão relacionados a uma diminuição da motivação para interagir e não por dificuldade de movimentação, o que pode indicar um comportamento do tipo depressivo. Vale ressaltar que excluimos a possibilidade de que a diminuição na motivação de interagir seja devido ao excesso de peso dos filhotes dos grupos NR com os resultados do teste de campo aberto supracitados, onde estes mesmos animais não apresentaram alteração locomotora.

Trabalho realizado por Carvalho e colaboradores (2016) utilizou o protocolo de redução de ninhada reduzida de 3 animais por grupo (1 fêmea e 2 machos) e ninhada normal de 12 animais por grupo (6 machos e 6 fêmeas) e realizou o teste de comportamento social de brincar no PND30, encontrando diminuição do comportamento de ataque nos animais machos de ninhada reduzida quando comparado aos animais de ninhada normal, indicando que o

comportamento social de brincar pode ser influenciado pela diminuição do número de animais na prole.

Um estudo realizado por Moore e colaboradores (2010) indica que alterações de hormônios, principalmente insulina, gerados pela supernutrição no início da vida pode alterar o comportamento lúdico de animais. Além disso, outro estudo relata que a redução desse tipo de comportamento, considerado normal para roedores nessa idade, pode estar relacionada a alterações no córtex pré-frontal dos animais (Van Kerkhof *et al.*, 2013). Contudo, a diminuição de interações lúdicas encontradas chama atenção para o impacto da supernutrição no período inicial de desenvolvimento no comprometimento do neurodesenvolvimento e aparecimento de sintomas neuropsiquiátricos na infância.

O teste de Nado Forçado, desenvolvido por Porsolt e colaboradores no ano de 1977, também foi aplicado em nosso estudo, nos PND 35 e 36, por se tratar de um dos modelos de avaliação de atividade depressiva mais utilizado na fase pré-clínica (Borsini; Meli, 1988; Cryan; Markou; Lucki, 2002; Nestler *et al.*, 2002).

Uma vantagem óbvia deste teste é a sua capacidade para detectar um amplo espectro de antidepressivos (independentemente do seu mecanismo de ação) além de ser barato e metodologicamente simples (Cryan; Mombereau; Vassout, 2005).

O que se pôde observar no presente estudo foi que animais fêmeas e machos do grupo ninhada reduzida veículo apresentaram maior tempo de imobilidade quando comparados aos animais do grupo ninhada normal veículo, sugerindo manifestação de parâmetros do tipo depressivo nos animais dos grupos NR. No teste de nado forçada, o tempo de flutuação corresponde ao tempo de duração de imobilidade dos animais, sendo esse parâmetro denominado de *behavioral despair*, ou seja, desespero comportamental, e pode ser considerado como uma resposta depressiva à impossibilidade de escapar (Lazarini *et al.*, 2001).

Segundo Ambrósio *et al.* (2018), há uma relação entre o estado inflamatório sistêmico gerado pela obesidade e o desenvolvimento de neuroinflamação com consequentes alterações do eixo HPA, alteração no metabolismo de monoaminas e de glutamato, bem como redução de neuroplasticidade e neurogênese, podendo relacionar as alterações comportamentais com o surgimento de sintomas depressivos.

Trabalho desenvolvido por Sharma e Fulton (2012) avaliou a relação da obesidade, desenvolvida em camundongos por protocolo de dieta hipercalórica, com comportamento tipo depressivo, através do teste de nado forçado encontrando maior tempo de imobilidade nos animais com obesidade induzida pela dieta hipercalórica quando comparado com os que receberam dieta normal. Acredita-se que o aumento do tempo de imobilidade (tempo gasto

flutuando) é devido à desistência de tentativa de fuga, vista como perda de esperança ou redução da motivação do animal, características do estado tipo depressivo (Cryan *et al.*, 2005; Thierry *et al.*, 1984; Petit-Demouliere *et al.*, 2005; Scopinho *et al.*, 2010).

Almeida-Suhett e colaboradores (2017) também avaliaram a relação entre a obesidade induzida por dieta, neste caso, rica em gordura, com alterações comportamentais em camundongos machos de 17 semanas, indicando que o excesso de peso promovido pela dieta hipergordurosa alterou o comportamento dos animais, desenvolvendo comportamento tipo depressivo e ansioso, de acordo com os testes utilizados.

Entretanto, este método não descarta resultados falso-positivos e, assim, existe a necessidade de se realizar experimentos adicionais com modelos que avaliem a atividade locomotora. O modelo amplamente utilizado para esta finalidade é o teste do campo aberto, que avalia, entre outros parâmetros, a atividade locomotora dos animais (Hall, 1934; Kelly, 1993). E, exatamente por isso, como já mencionado, foi realizado em nosso estudo o teste de campo aberto, no qual não houveram alterações em seus resultados quando comparamos o tempo de imobilidade entre os grupos. Esse fato reforça que o maior tempo de imobilidade dos animais no teste de Nado Forçado quando comparamos os grupos de NN com os de NR não é consequência de problemas de locomoção e sim devido às manifestações de parâmetros do tipo depressivo.

Além disso, ainda no teste de Nado Forçado, observamos neste estudo que a Co-Q10 foi capaz de atenuar os parâmetros do tipo depressivos dos animais dos grupos NR tratados com a mesma, quando comparados aos animais dos grupos NR tratados com veículo, em ambos os sexos.

Para tratar sintomas depressivos, existem várias classes de antidepressivos. Estas drogas podem agir inibindo a enzima monoamina oxidase (MAO), ou atuando sobre os sistemas de recaptção das monoaminas em conjunto, como é o caso dos antidepressivos tricíclicos (Nemeroff; Owens, 2002). Os antidepressivos podem ainda ser inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) ou de noradrenalina (ISRN), aumentando assim a concentração destes neurotransmissores na fenda sináptica. Os antidepressivos tricíclicos e os inibidores da enzima MAO foram introduzidos no tratamento da depressão na década de 1950, enquanto os antidepressivos ISRS e ISRN só foram introduzidos na década de 1980 (Maubach *et al.*, 1999). Uma limitação da terapia antidepressiva é que os fármacos antidepressivos proporcionam uma completa remissão para apenas cerca de 50% dos indivíduos diagnosticados como deprimidos, além de causarem efeitos colaterais de intensidade variável, sendo alguns a razão do abandono do tratamento (Brunello *et al.*, 2002). Assim, os modelos animais formam o eixo principal da

pesquisa pré-clínica sobre a neurobiologia de transtornos psiquiátricos, e são usados tanto como ferramentas de triagem na busca de novos agentes terapêuticos como para simulações de estudos sobre os mecanismos subjacentes a estes transtornos (Rodgers, 1997).

Em seres humanos, a infância e adolescência são etapas para risco de desenvolvimento de depressão (Oliveira *et al.*, 2019). A prática clínica aconselha a psicoterapia como a primeira etapa no tratamento, contudo, a terapia em união com os antidepressivos mostra resultados eficazes em comparação com o uso de antidepressivos isoladamente (Zhou *et al.*, 2020). Assim, as medicações mais utilizadas são os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), sendo a fluoxetina, o cloridrato de sertralina e a paroxetina os mais recomendados (Rocha; Batista; Nunes, 2004). Os efeitos colaterais dos (ISRS), como a fluoxetina, por exemplo, podem induzir mania, hipomania e ativação comportamental (agitação, impulsividade, conduta desafiante). Os estudos encontrados mostram que os jovens têm maior probabilidade de cometerem suicídio e, comparando os estudos realizados antes de se iniciar o tratamento com antidepressivos e após iniciar o tratamento, mostrou-se positivo em relação à diminuição de casos. Segundo os resultados da análise destes artigos a fluoxetina tem grande eficácia no tratamento da depressão de crianças e adolescentes (Zhou *et al.*, 2020).

A fluoxetina possui os seguintes efeitos adversos: falta de apetite, perda de peso, náuseas, aumento da ansiedade, insônia e agitação (Carlini *et al.*, 2009). Esta droga é metabolizada no sistema enzimático P450, em virtude disso, o potencial para interação com outras drogas metabolizadas por este sistema pode causar aumento de níveis plasmáticos de antidepressivos tricíclicos, carbamazepina, diazepam e fenitoína, entre outros. Ademais, o cloridrato de sertralina é indicado para crianças entre 6 e 17 anos, atua inibindo a captação neuronal de serotonina (5-HT) no sistema nervoso central, seus principais efeitos adversos incluem: náuseas, insônia, diarreia, sonolência e problemas de ejaculação. Os antidepressivos tricíclicos, como a imipramina, têm resposta terapêutica mais em longo prazo. A imipramina é um inibidor da recaptção neuronal de noradrenalina (NA) e de 5-HT, na mesma proporção. Os efeitos adversos mais frequentes são: sedação, constipação, visão turva, hipotensão ortostática, taquicardia, retenção urinária, excitação, irritabilidade, inapetência, aumento de sudorese e aumento do apetite (Rocha; Batista; Nunes, 2004).

Estas evidências motivaram testar a Co-Q10 como uma possível alternativa para o tratamento da depressão na fase pré-pubere, uma vez que se trata de uma substância endógena antioxidante e anti-inflamatória presente na membrana interna da mitocôndria e está envolvido na respiração celular e produção de trifosfato de adenosina (Rodríguez-Aguilera *et al.*, 2017).

A Co-Q10 é bem tolerada e segura. Dados de estudos experimentais e clínicos indicaram

repetidamente que Co-Q10 é altamente segura quando utilizada como um suplemento dietético (Ferrante *et al.*, 2005; Huntington Study Group Pre2care Investigators *et al.* 2010; Kitano *et al.*, 2008; Liu; Artmann, 2009; Zhu *et al.* 2017). Kitano *et al.* (2008) avaliaram o potencial toxicidade subcrônica da Co-Q10 reduzida e oxidada por via oral administrada em ratos. Os autores não observaram efeitos adversos em ratos machos ou fêmeas utilizando 600 e 200 mg/kg/dia, respectivamente. Deve-se notar que a Co-Q10 não é aprovada pela a *Food and Drug Administration* dos EUA para o tratamento de qualquer condição médica (Raizner, 2019), pois é vendida como alimento aditivo, não como drogas.

Tendo em vista as dificuldades no tratamento da fase depressiva do transtorno bipolar, por exemplo, algumas pesquisas vêm demonstrando a atuação da Co-Q10 na fisiopatologia da doença e levantam a possibilidade da utilização dela como terapia única ou adjuvante nesses casos (Jahangard *et al.*, 2019). Essa enzima é uma moduladora mitocondrial com ação antioxidante e anti-inflamatória, sendo assim, ela atuaria diminuindo o estresse oxidativo presente nos neurônios, melhorando sua função e conseqüentemente os sintomas.

Tendo em vista a desregulação metabólica presente na fisiopatologia do transtorno bipolar, em especial na fase depressiva, a utilização da Co-Q10 (também conhecida como ubiquinona ou na nomenclatura química como 2,3-dimetoxi-5-metil-6-decaprenil-1,4-benzoquinona) se apresenta como uma possibilidade de tratamento para esses pacientes devido a sua atuação na cadeia de transporte de elétron do Ciclo de Krebs, melhorando a produção de adenosina trifosfato (ATP) pelas mitocôndrias, e como importante agente antioxidante (Oliveira, 2012).

Um estudo realizado por Jabir *et al.* (2014) demonstrou que camundongos tratados com Co-Q10 têm melhor desempenho cognitivo do que camundongos selvagens, e Co-Q10 ameniza os sintomas patológicos da DA. Doenças neurodegenerativas como DA e DP possuem algumas características epidemiológicas, patológicas e manifestação clínica semelhantes, associando-se à persistência de neuroinflamação e disfunção mitocondrial, com conseqüente acúmulo de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) e stress oxidativo (Ghosh, 2022; Kou, 2021; Yu; Lai; Zuo, 1997). Com o papel antioxidante e propriedades anti-inflamatórias da CoQ10, a sua suplementação tem sido sugerida nos últimos anos como uma estratégia promissora adjuvante ao tratamento de doenças neuroinflamatórias (Lu, 2008; Spindler; Beal; Henchcliffe, 2009; Tong *et al.*, 2017). A razão para esta eficácia é incerta, mas pode estar relacionada com a capacidade desta quinona aumentar o estado antioxidante a nível celular e/ou melhorar a função da CTE (Cadeia Transportadora de Elétrons) mitocondrial (Tong *et al.*, 2017).

Komaki *et al.* (2019) usaram um modelo de rato para estudar o papel neuroprotetor da

Co-Q10 na potenciação que mede a plasticidade sináptica, a longo prazo, que é alterada na DA devido aos depósitos de A β . Eles demonstraram que a suplementação com Co-Q10 aumenta a potencialização a longo prazo em ratos injetados com A β . Além disso, Co-Q10 reverteu o aumento nos níveis de estresse oxidativo total, indicando que o tratamento com Co-Q10 alterou o equilíbrio oxidante/antioxidante em favor dos antioxidantes. Recentemente, Onaolapo *et al.* (2019) relataram benefícios da suplementação de Co-Q10 em modelo roedor com distúrbio parkinsoniano quimicamente induzido, reduzindo a catalepsia, aumentando a dopamina e reduzindo o estresse oxidativo. É particularmente notável que, no caso da atrofia multisistêmica (AMS), o efeito potencial da suplementação de Co-Q10 pode ser decorrente da restauração dos níveis endógenos, o que poderia melhorar a função mitocondrial e controlar melhor o estresse oxidativo (Nakamoto *et al.*, 2018).

Visando a depressão, a principal razão para a modificação estrutural e funcional no cérebro durante a mesma é o estresse oxidativo (HASLER, 2010). Devido à elevação do estresse oxidativo, a ativação de marcadores pró-inflamatórios também participa da patogênese da depressão (Bhatt *et al.*, 2020). Co-Q10 possui ação antioxidante e potencial anti-inflamatória, podendo ser usada como tratamento para depressão. Um estudo determinou o efeito da Co-Q10 frente ao comportamento do tipo depressivo, atuando sobre o estresse oxidativo ou nitrosativo do hipocampo e danos ao DNA em ratos. A depressão em ratos foi induzida pelo método de estresse de contenção crônico (CRS), e o tratamento foi dado com administração intraperitoneal crônica de Co-Q10 em doses de 25, 50, 100 e 150 mg/kg diariamente por três semanas. Atividade antidepressiva significativa da Co-Q10 foi observada no teste de natação forçada e testes de campo aberto, pois melhorou os comportamentos irregulares induzidos pela SRC, bem como apresentou aumento da concentração de corticosterona. Co-Q10 mostrou seu efeito protetor contra estresse oxidativo ou nitrosativo, peroxidação lipídica e danos do DNA, restaurando a catalase e a glutathione peroxidase, bem como a redução da glutathione no hipocampo e do nível de malondialdeído, óxido nítrico e 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (Aboul-Fotouh, 2013).

Um estudo determinou os efeitos vantajosos da Co-Q10 em anormalidades comportamentais de ratos. A depressão foi induzida por injeção única intra cerebroventricular (ICV) de tratamento de animais com estreptozotocina (STZ) (0,2 mg/rato). Testes comportamentais, como teste de natação forçada e splash teste, foram realizados um dia após o tratamento com STZ, sendo observada diferença significativa entre o grupo controle e grupo com depressão. A concentração de Co-Q10 nos cérebros de STZ e grupo controle foi estimada pela técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC); nível significativamente

baixo de CoQ10 foi encontrado nas amostras cerebrais do grupo tratado com STZ. No entanto, após uma suplementação de Co-Q10 (10 mg/kg) durante 4 semanas no grupo tratado com STZ, os comportamentos depressivos foram revertidos (Andalib *et al.*, 2019).

Para investigar o papel da Co-Q10 na inibição do comportamento depressivo, foi realizado um estudo em ratos Wistar machos. Para induzir comportamentos depressivos nestes ratos foi utilizado o método de estresse crônico moderado e imprevisível (CUMS). Os animais foram distribuídos aleatoriamente em 5 grupos diferentes incluindo controle, CUMS, CUMS com Co-Q10 (50 mg/kg/dia), CUMS com Co-Q10 (100 mg/kg/dia) e CUMS com Co-Q10 (200 mg/kg/dia). Depois de analisar os dados do comportamento, descobriu-se que a Co-Q10 reduziu significativamente a alteração comportamental induzida pelo estresse no teste de natação forçada e no teste de campo aberto. Isto também reduziu significativamente o malondialdeído hipocampal, bem como os níveis de 4-hidroxinonenal e aumentou os níveis de GSH e catalase. Os níveis de citocinas pró-inflamatórias como interleucina (IL)-1 β , IL-2, IL-6 e TNF- α também foram diminuídos significativamente pela Co-Q10 (Abuelezz; Hendawy; Magdy, 2017).

Como se pode notar, muitos estudos têm evidenciado o potencial anti-inflamatório e antioxidante da Co-Q10 frente a diversas patologias que possuem mecanismo fisiopatológicos semelhantes aos da depressão e que estão relacionadas ao sistema nervoso central (SNC). Somando aos achados, referenciados nesse estudo, o grupo de animais de ninhada reduzida submetido ao tratamento com veículo após o desmame e até o dia que antecedeu a decapitação exibiu maior ganho de peso diante do grupo controle e apresentou comportamento com parâmetros do tipo depressivo observados no teste de nado forçado, provavelmente como consequência da obesidade, e estes foram atenuados pelo tratamento com suplementação de CoQ10.

É importante ressaltar que o teste do nado forçado mudou a maneira de se fazer a triagem de antidepressivos, devido a sua reprodutibilidade relativa ao longo de diferentes laboratórios e a sua capacidade de detectar uma gama de antidepressivos clinicamente eficazes (Rupniak, 2003; Weiss; Kilts, 1998).

Além disso, modelos animais de depressão podem ser considerados importantes na identificação de potenciais alvos antidepressivos (Cryan; Markou; Lucki, 2002; Krishnan; Nestler, 2008; Nestler *et al.*, 2002). Ensaios pré-clínicos como o presente podem, então, contribuir substancialmente para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas.

6 CONCLUSÃO

Diante dos dados obtidos neste estudo, pode-se concluir que a CoQ10 é capaz de atenuar os comportamentos do tipo-depressivos em animais com obesidade precoce induzida pela redução de ninhada no teste de nado forçado. Estudos futuros serão conduzidos para verificar como a Co-Q10 pode estar agindo no Sistema Nervoso Central, possivelmente ocasionando um efeito neuroprotetor.

REFERÊNCIAS

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA. **Mapa da obesidade**. São Paulo, SP: ABESO. [20--] Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>. Acesso em: 15 dez. 2020.
- ABOUL-FOTOUH, S. Coenzyme Q10 displays antidepressant-like activity with reduction of hippocampal oxidative/nitrosative DNA damage in chronically stressed rats. **Pharmacol Biochem Behav.**, New York, v. 104, p. 105–112, Mar. 2013.
- ABUELEZZ, S.; HENDAWY, N.; MAGDY, Y. Targeting oxidative stress, cytokines and serotonin interactions via indoleamine 2, 3 dioxygenase by Coenzyme Q10: role in suppressing depressive like behavior in rats. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, New York, v. 12, June, 2017.
- ADÁNEZ, A. M. El diagnóstico infantil de la depresión mediante el test 16PF, para su uso en selección de personal. **Avaliação Psicológica: Formas e Contextos**, [s.l.] v. 3, p. 117-122. 1995.
- ALMEIDA-SUHETT, C. P. *et.al.* Behavioral changes in male mice fed a high-fat diet are associated with IL-1 β expression in specific brain regions. **Physiology & Behavior**, United States, v.169, p.130–140, Feb. 2017.
- AMBRÓSIO, G. *et al.* Depression and peripheral inflammatory profile of patients with obesity. **Psychoneuroendocrinology**, England, v. 9, n.1, p. 132-141, May, 2018.
- ANDALIB, S. *et al.* Coenzyme Q 10 alleviated behavioral dysfunction and bioenergetic function in an animal model of depression. **Neurochem Res.**, United States, v. 44, n. 5, p. 1182–119. May, 2019.
- ÁVILA, M. A. P. *et.al.* Prenatal exposure to alcohol impairs social play behavior in adolescent male mice. **Neurotoxicology**, Netherlands, v.79, p.142–149, July, 2020.
- BAHLS, C. S. Aspectos clínicos da depressão em crianças e adolescentes: clinical features. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, v. 78, n. 5, p. 359-366. Out. 2002.
- BARNHAM, K. J.; MASTERS, C. L.; BUSH, A. I. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. **Nat. Rev. Drug Discov.**, London, v. 3, n. 3, p. 205–214, Mar. 2004.
- BELTRAME, R. L.; GESSER, M.; SOUZA, S. V. Diálogos sobre a medicalização da infância e educação: uma revisão de literatura. **Psicol. Estud.**, Santa Catarina, v. 24, e42566, 2019.
- BHATT, S.; NAGAPPA, A. N.; PATIL, C. R. Role of oxidative stress in depression. **Drug discovery today**. England, v.25, n. 7, p. 1270-1276, July, 2020.
- BLIZNAKOV, E. G. Aging, mitochondria, and coenzyme Q10: The neglected relationship. **Biochimie**, Paris, v. 81, n. 12, p. 1131-1132, Dec. 1999.

BORSINI, F.; MELI, A. Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? **Psychopharmacology (Berl)**, Germany, v.94, n.2, p.147-60, May, 1988.

BRACKE, A. *et al.* Obesity impairs mobility and adult hippocampal neurogenesis. **Journal Of Experimental Neuroscience**, United States, v. 13, Jan. 2019.

BRASIL. Ministério Da Saúde. **Depressão**. Brasília, DF: MS, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/depressao>. Acesso em: 15 dez. 2022.

BRUNELLO, N. *et al.* The role of noradrenalin and selective noradrenalin reuptake inhibition in depression. **European Neuropsychopharmacology**, Amsterdam, v. 12, n. 5, p. 461-465, Oct. 2002.

BURKE, B. E.; NEUENSCHWANDER, R.; OLSON, R. D. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in isolated systolic hypertension. **South Med J.**, United States, v. 94, n. 11, p. 1112-1117, Nov. 2001.

CARVALHO, A. L. O. *et al.* Early life overnutrition induced by litter size manipulation decreases social play behavior in adolescent male rats. **Int. J. Devl Neuroscience**, United States, v.53, p.75–82, Oct. 2016.

CARLINI, E. A., *et al.* Fluoxetina: indícios de uso inadequado. **J Bras Psiquiatr.**, São Paulo, v. 58, n. 2, p. 97-100, 2009.

CHOPRA, K.; KUMAR, B.; KUHAD, A. Pathobiological targets of depression. **Expert opinion on therapeutic targets**, London, v. 15, n. 4, p. 379–400, Apr. 2011.

CIGARROA, I. *et al.* A intervenção na esteira atenua o comprometimento induzido pela dieta da cafeteria das estratégias de enfrentamento do estresse em ratas adultas jovens. **PLoS One**, [s.n.], v.11, n.4, 2016.

COLLINS, A. R.; DUTHIE, S. J.; DOBSON, V. L. Direct enzymic detection of endogenous oxidative base damage in human lymphocyte DNA. **Carcinogenesis**, England, v. 14, n. 9, p. 1733-1735, Sep. 1993.

COMPAGNONI, G. *et al.* Coenzyme Q10 levels in maternal plasma and cord blood: correlations with mode of delivery. **Biol Neonate**, Switzerland, v. 86, n. 2, p. 104–107, May, 2004.

CRUVINEL, M.; BORUCHOVITCH, E. Depressão Infantil: uma contribuição para a prática educacional. **Revista Semestral da Associação Brasileira de Psicologia Escolar e Educacional**, Campinas, v. 7, n. 1, p. 77-84, jun. 2003.

CRYAN, J. F.; MARKOU, A.; LUCKI, I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. **Trends in pharmacological sciences**, England, v. 23, n. 5, p. 238–45, May, 2002.

CRYAN, J.F.; VALENTINO, R.J.; LUCKI, I. Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. **Neurosci Biobehav Rev.**, United States, v. 29, n. 4-5, 547-569, Mar. 2005.

CSABI, G.; TENYI, T.; MOLNAR, D. Depressive symptoms among obese children. **Journal of Eating Weight Disorders**, Germany, v. 5, n. 1, p. 43-45, Mar. 2000.

DAMIANI, D.; CARVALHO, D. P.; OLIVEIRA, R. G. Obesidade na Infância - um grande desafio. **Pediatria Moderna**, São Paulo, v. 36, n. 8, p. 489-528, ago. 2000.

DAVID, D. J. *et al.* Antidepressant-like effects in various mice strains in the forced swimming test. **Psychopharmacology (Berl)**, Germany, v.166, n.4, p.373-82, Apr. 2003.

DE BENEDETTO, F *et al.* Supplementation with Qter[®] and Creatine improves functional performance in COPD patients on long term oxygen therapy. **Respir. Med.**, London, v. 142, p. 86-93, Sept. 2018.

DEBARBA, L. K. **Efeitos da programação nutricional neonatal em células da glia hipotalâmica em ratos juvenis e adultos.** 2017. 197f. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, 2017.

DONALDSON, Z. R.; YOUNG, L. J. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. **Science**, New Your, v. 322, n. 5903, p. 900-904, Nov. 2008.

DUBERLEY, K. E. C. *et al.* Human neuronal coenzyme Q10 deficiency results in global loss of mitochondrial respiratory chain activity, increased mitochondrial oxidative stress and reversal of ATP synthase activity: Implications for pathogenesis and treatment. **J. Inherit. Metab. Dis.** United States, v. 36, n. 1, p. 63-73, Jan. 2012.

ENES-MARQUES, S.; GIUSTI-PAIVA, A. Litter size reduction accentuates maternal care and alters behavioral and physiological phenotypes in rat adult offspring. **J Physiol Sci.**, Japan, v. 68, n. 6, p.789-798, Nov. 2018.

ERICKSON, S. J. *et al.* Are overweight children unhappy? Body mass index, depressive symptoms, and overweight concerns in elementary school children. **Archives of Pediatric and Adolescent Medicine**, United States, v. 154, n. 9, p. 931-935, Sept. 2000.

FARHANGI, M. A. *et al.* Oral Coenzyme Q10 Supplementation in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Effects on Serum Vaspin, Chemerin, Pentraxin 3, Insulin Resistance and Oxidative Stress. **Arch. Med. Res.**, United States, v. 45, n. 7, p. 589-595, Oct. 2014.

FERRANTE, K. *et al.* Tolerance of high-dose (3,000 mg/day) coenzyme Q10 in ALS. **Neurology**, United, States, v. 65, n. 11, p. 1834-1836, Dec. 2005.

FIOROTTO, M. L.; BURRIN, D. G.; PEREZ, M.; REEDS, P. J. Intake and use of milk nutrients by rat pups suckled in small, medium, or large litters. **Am J Physiol.**, United States, v. 260, n. 6, p. 1104-1113, June, 1991.

- GHOSH, A. Biomarkers in Neurodegenerative Diseases. **Bio medicines**. Switzerland, v. 10, n. 2, p. 215, Jan. 2022.
- GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A.; BEEDLE, A. S. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. **Am J Hum Biol.**, New York, v. 19, n. 1, p. 1–19, Jan./Feb. 2007.
- GUSMÃO, A. B. *et al.* Tratamento da depressão infantil: atuação multiprofissional do psicólogo e do farmacêutico. **Temas em Saúde**, João Pessoa, v. 20, n. 1, p. 428-450, 2020.
- GUTIERREZ-MARISCAL, F. M. *et al.* Postprandial Activation of P53-Dependent DNA Repair Is Modified by Mediterranean Diet Supplemented With Coenzyme Q10 in Elderly Subjects. **J. Gerontol. Ser. A Boil. Sci. Med. Sci.**, Washington, v. 69, n. 7, p. 886–893. July, 2013.
- HABBOU, A. *et al.* Postnatal overfeeding in rodents by litter size reduction induces major short- and long-term pathophysiological consequences. **J Nutr**, United States, v. 143, n. 5, p. 553-562, May, 2013.
- HASLER, G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? **World Psychiatry**, Milão, v. 9, n. 3, p. 155-161, Oct. 2010.
- HIDAKA, T. *et al.* Safety assessment of coenzyme Q₁₀ (CoQ10). **Biofactors**, Netherlands, v. 32, n.1-4, p. 199-208, Apr. 2008.
- JABIR, N. R. *et al.* Synopsis on the Linkage of Alzheimer's and Parkinson's Disease with Chronic Diseases. **CNS Neurosci. Ther.**, England, v. 21, n. 21, p. 1-7, Jan. 2014.
- JAHANGARD, L. *et al.* Influence of adjuvant Coenzyme Q10 on inflammatory and oxidative stress biomarkers in patients with bipolar disorders during the depressive episode. **Molecular Biology Reports**, Netherlands, v. 46, n. 5, p. 5333–5343, Oct. 2019.
- JUNG, R. T. Obesity as a disease. **Br Med Bull**. London, v. 53, n.2, p. 307-21. Sept.1997.
- KAFFMAN, A., MEANEY, M. J. Neurodevelopmental sequelae of postnatal maternal care in rodents: clinical and research implications of molecular insights. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, England, v.48, n.3-4, p. 224–244, Mar./Abr. 2017.
- KENNEDY, G. C., The development with age of hypothalamic restraint upon the appetite of the rat. **J Endocrinol.**, England, v.16, n. 1, p. 9-17, Nov. 1957.
- KIRKEDAL, C. *et al.* A dual inhibitor of FAAH and TRPV1 channels shows dose-dependent effect on depression- like behaviour in rats. **Acta Neuropsychiatr.**, England, v.29, n. 6, p.324-329, Dec. 2017.
- KOLOTKIN, R. L. *et al.* Development of a brief measure to assess quality of life in obesity. **Obes Res.**, Baton Rouge, v. 9, n. 2, p. 102-11, Feb. 2001.

- KOMAKI, A. *et al.* Investigation of protective effects of coenzyme Q10 on impaired synaptic plasticity in a male rat model of Alzheimer's disease. **Brain Res. Bull.**, United States, v. 147, p. 14–21, Apr. 2019.
- KOU, Y. *et al.* Formaldehyde toxicity in age-related neurological dementia. **Ageing Res Rev.**, England, v. 73 Jan. 2021.
- KRISHNAN, V.; NESTLER, E. J. Animal Models of Depression: Molecular Perspective. **Current Topics in Behavioral Neuroscience**, Germany, v.7, p.121-147. Jan. 2011.
- KUMAR, A. *et al.* Role of coenzyme Q10 (CoQ10) in cardiac disease, hypertension and Meniere-like syndrome. **Pharmacol & Ther.**, England, v. 124, n. 3, p. 259-268, Dec. 2009.
- LACERDA, M. S.; MALHEIROS, G. C.; DE ABREU, A. D. O. W. Tecido adiposo, uma nova visão: as adipocinas e seu papel endócrino. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, [s.n.], v.11, n.2, p.25-31, dec. 2016.
- LAMERS, F. *et al.* Identifying depressive subtypes in a large cohort study: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). **J Clin Psychiatry**, United States, v. 71, n. 12, p. 1582-1589, Dec. 2010.
- LANGE, K. W. *et al.* Diet and medical foods in Parkinson's disease. **Food science human wellness**, [s.n.], v. 8, n. 2, p. 83-95, June, 2019.
- LAZARINI, C. A. *et al.* Effects of prenatal exposure to deltamethrin on forced swimming behavior, motor activity, and striatal dopamine levels in male and female rats. **Neurotoxicol Teratol.** United States, v. 23, n. 6, p. 665-373. Nov./Dec. 2001.
- LICINIO, J. *et al.* Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. **Nat Méd.**, United States, v. 3, n. 5, p. 575-579, May, 1997.
- LING, W. *et al.* Coenzyme Q10 attenuates high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease through activation of the AMPK pathway. **Food Funct.**, England, v. 10, n. 2, p. 814–823, Feb. 2019.
- LINNANE, A. W.; KOVALENKO, S.; GINGOLD, E. B. The universality of bioenergetics disease: age associated cellular bioenergetics degradation and amelioration therapy. **Ann NY Acad Sci**, United States, v. 854, p. 202-213. Nov. 1998.
- LIU, Z. X.; ARTMANN, C. Relative bioavailability comparison of different coenzyme Q10 formulations with a novel delivery system. **Altern Ther Health Med.**, United States, v. 15, n. 2, p. 42-46. Mar./Abr. 2009.
- LU, Z. *et al.* Effect of inhaled formaldehyde on learning and memory of mice. **Indoor Air.** England, v. 18, n. 2, p. 77-83, Apr. 2008.
- LU, X. Y. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? **Curr Opin Pharmacol.**, England, v. 7, n. 6, p. 648-52, Dec 2007.

LUCKI, I.; DALVI, A.; MAYORGA, A. J. Sensitivity to the effects of pharmacologically selective antidepressants in different strains of mice. **Psychopharmacology (Berl)**, Germany, v.155, n.3, p. 315-22, May, 2001.

LUPPINO, F. S. *et al.* Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Arch Gen Psychiatry.**, United States, v. 67, n. 3, p. 220-229, Mar, 2010.

MAIA, F. T. S. **Determinação de alterações comportamentais e neuroquímicas do aprepitante no modelo crônico de depressão induzido pela administração repetida de lipopolissacarídeo em camundongos.** 2017. 131f. Tese (Doutorado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. CE, 2017.

MANCUSO, M. *et al.* Mitochondrial dysfunction, oxidative stress and neurodegeneration. **J Alzheimers Dis.**, United States, v. 10, n. 1, p. 59-73, Sept. 2006.

MANTLE, D.; HARGREAVES, I. Coenzyme Q10 and degenerative disorders affecting longevity y: an overview. **Antioxidants**, Switzerland, v. 16, n. 8, p. 2, p. 44, Feb. 2019.

MASON, P. Potential uses for coenzyme Q10. **The Pharmaceutical Journal**, London, v. 275, p. 379-382, Sept. 2005.

MAUBACH, K. A. *et al.* Novel strategies for pharmacotherapy of depression. **Curr Opin Chem Biol**, London, v. 3, n. 4, p. 481-488, Aug. 1999.

MCKHANN, G. M. *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer Dement.**, United States, v. 7, n.3, p. 263-269, May, 2011.

MEANEY, M. J. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. **Annu Rev. Neurosci.**, United States, v..24, p.1161–192, Mar. 2001.

MELANCIA, F.; TREZZA, V. Modelling fragile X syndrome in the laboratory setting: A behavioral perspective. **Behav Brain Res**, Netherlands, v. 350, p. 149-163, Sept. 2018.

MILLER, A. H.; RAISON, C. L. Are anti-inflammatory therapies viable treatments for psychiatric disorders?: where the rubber meets the road. **JAMA Psychiatry**, United States, v. 72, n. 6, p. 527–528. June, 2015.

MOZEŠ, Š.; ŠEFČÍKOVÁ, Z.; RAČEK, L. Effect of repeated fasting/refeeding on obesity development and health complications in rats arising from reduced nest. **Dig Dis Sci.**, United States, v. 60, n. 2, p. 354-361, Feb. 2015.

MOORE, H. *et.al.* Moderate recurrent hypoglycemia during early development leads to persistent changes in affective behavior in the rat. **Brain Behav Immun.**, Netherlands, v. 24, n.5, p. 839-849, July, 2010.

MULLER, T. *et al.* Coenzyme Q10 supplementation provides mild symptomatic benefit in patients with Parkinson's disease. **Neuroscience Letter**, Ireland, v. 341, n. 3, p. 201-204, May, 2003.

MUTHUKUMARAN, K. *et al.* Ubisol-Q10 (a Nanomicellar Water-Soluble Formulation of CoQ10) Treatment Inhibits Alzheimer-Type Behavioral and Pathological SymptWHO in a Double Transgenic Mouse (TgAPESwe, PSEN1dE9) Model of Alzheimer's Disease. **J. Alzheimer Dis.**, Amsterdam, v. 61, n. 1, p. 221–236. May, 2017.

NAKAMOTO, F. K. *et al.* The pathogenesis linked to coenzyme Q10 insufficiency in iPSC-derived neurons from patients with multiple-system atrophy. **Sci. Rep.**, England, v. 8, n. 1, Sept. 2018.

NEMEROFF, C. B.; OWENS, M. J. Treatment of mood disorders. **Natural Neurocienc.**, United States, v. 5, p. 1068-1070, Nov. 2002.

NESTLER, E. J. *et al.* Neurobiology of depression. **Neuron**, United States, v.34, n.1, p.13-25, Mar. 2002.

NOLDUS, L. P. J. J.; J. SPINK, A. J.; TEGELENBOSCH, R. A. J. EthoVision: A versatile video tracking system for automation of behavioral experiments. **Behavior Research Methods, Instruments, & Computers**. United States, v. 33, n. 3, p. 398-414, Aug. 2001.

NOVAIS, C. O. **Obesidade materna por redução de ninhada induz comportamento tipo autista na prole**. 2020. 81f. Dissertação (Mestrado em Biociências Aplicadas à Saúde) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2020.

NOVAIS, C.O. *et.al.* Maternal overweight induced by reduced litter size impairs the behavioral neurodevelopment of offspring. **Life Sciences**, v.277, p.119611, jul. 2021.

OLIVEIRA, C. I. A. **Aspectos farmacológicos da Coenzima Q 10**. 2012. 85f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, Pt., 2012.

OLIVEIRA, W. R. *et al.* A utilização de antidepressivos na adolescência. **Mostra Científica da Farmácia**, Quixadá, v. 6, n. 1, 2019.

ONAOLAPO, O. J. *et al.* An investigation of the anti-Parkinsonism potential of co-enzyme Q10 and co-enzyme Q10 /levodopa-carbidopa combination in mice. **Curr. Aging Sci.** United Arab Emirates, v. 14, n. 1, p. 62-75, Mar. 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Body mass index classification** - report of a WHO consultation on obesity. Geneva: WHO, 1995. Disponível em: http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. Acesso em: 15 dez. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Obesity**: preventing and managing the global epidemic - report of a WHO consultation on obesity. Geneva: WHO, 1998. Disponível em: <http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/en/index.html>. Acesso em: 15 dez. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Obesidade e sobrepeso**. Brasil: WHO, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 15 dez. 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Dia Mundial da Obesidade 2022: aceleração para acabar com a obesidade**. Brasília, DF: OPAS, 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/4-3-2022-dia-mundial-da-obesidade-2022-acelerar-acao-para-acabar-com-obesidade>. Acesso em: 15 dez. 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Aumenta o número de pessoas com depressão no mundo**. Brasília, DF: OPAS, 2017. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/23-2-2017-aumenta-numero-pessoas-com-depressao-no-mundo>. Acesso em: 15 dez. 2022.

PACE, T. W.; MILLER, A. H. Cytokines and glucocorticoid receptor signaling. Relevance to major depression. **Ann N Y Acad Sci**. United States, v. 1179, p. 86–105, Oct. 2009.

PALAN, P. R. *et al.* Effects of Oral, Vaginal, and Transdermal hormonal contraception on Serum levels of Coenzyme Q10, vitamin E, and total antioxidant activity. **Obstetrics and Gynecology International**, United States, v. 2010, p. 1-4, Aug. 2010.

PANKSEPP, J. The ontogeny of play in rats. **Dev Psychobiol.**, United States, v. 14, n. 4, p. 327–32, July, 1981.

PARK, W. W. *et al.* Induction of p53-mediated apoptosis and recovery of chemosensitivity through p53 transduction in human glioblastoma cells by cisplatin. **Int. J. Oncol**, Athens, v. 28, n. 1, p. 119-125, Jan. 2006.

PATEL, M. S.; SRINIVASAN, M. Metabolic programming due to alterations in nutrition in the immediate postnatal period. **J Nutr**, United States, v. 140, n. 3, p. 658-66, Mar. 2010.

PEREIRA, A. S.; GIUSTI-PAIVA, A.; VILELA, F. C. Central corticosterone disrupts behavioral and neuroendocrine responses during lactation. **Neurosci Lett**, Amsterdam, v. 606, p. 88-93, Oct. 2015.

PETIT-DEMOULIERE, B.; CHENU, F.; BOURIN, M. Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity. **Psychopharmacology (Berl)**, Berlin, v.177, n.3, p.245-255, Jan. 2005.

PRAKASH, S., SUNITHA, J., HANS. M. Role of coenzyme Q10 as an antioxidant and bioenergizer in periodontal diseases. **Indian Journal of Pharmacology**, Indian, v. 42, n. 6, p. 334-337, Dec. 2010.

RAIZNER, A.E. Coenzyme Q10. **Methodist DeBakey Cardiovascular Journal**, United States, v.15, p. 185-191, July/Sept. 2019.

ROCHA, G. P.; BATISTA, B. H.; NUNES, M. L. Orientações ao pediatra sobre o manejo das drogas psicoativas e antiepilépticas. **J Pediatr**, Porto Alegre, v. 80, n. 2, p. 45-55, abr. 2004.

RODGERS, R. J. *et al.* Animal models of anxiety: an ethological perspective. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 30, n. 3, p. 289-304, mar. 1997.

RODRIGUES, A. L. *et al.* Low expression of insulin signaling molecules impairs glucose uptake in adipocytes after early overnutrition. **Journal of Endocrinology**, Bristol, v. 195, n. 3, p. 485-494, Dec.2007.

RODRÍGUEZ-AGUILERA, J.C. *et al.* Biochemical Assessment of Coenzyme Q10 Deficiency. **J. Clin. Med.**, Switzerland, v. 6, n. 3, p. 27. Mar. 2017.

RUPNIAK N.M. Animal models of depression: challenges from a drug development perspective. **Behavioural Pharmacology**, London, v.14, n.5-6, p. 385-390, Sept. 2003.

RYAN, V; WEHMER, F. Effect of Postnatal Litter Size on Adult Aggression in the Laboratory Mouse. **Developmental Psychobiology**, United States, v.8, n.4, p.363-370, July, 1975.

SALARI, A.A. *et al.* Small litter size impairs spatial memory and increases anxiety like behavior in a strain-dependent manner in male mice. **Scientific Reports**, London, v.8, n. 8, p.11281, July, 2018.

SCHMIDT, I. *et al.* The effect of leptin treatment on the development of obesity in overfed suckling Wistar rats. **Int J Obes Relat Metab Disord**. Hampshire, v. 25, n. 8, p. 1168-1174, Aug. 2001.

SHARMA, S.; FULTON, S. Diet-induced obesity promotes depressive-like behaviour that is associated with neural adaptations in brain reward circuitry. **International Journal of Obesity**, London, v. 37, n. 3, p. 382-389, Mar. 2013.

SIKORSKA, M. *et al.* Nanomicellar formulation of coenzyme Q10 (Ubisol-Q10) effectively blocks ongoing neurodegeneration in the mouse 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model: Potential use as an adjuvant treatment in Parkinson's disease. **Neurobiol. Aging**, United States, v. 35, n. 10, p. 2329-2346, Oct. 2014.

SINGH, R. B. *et al.* Effect of hydrosoluble coenzyme Q10 on blood pressures and insulin resistance in hypertensive patients with coronary artery disease. **J Hum Hypertens**, England, v. 13, n. 3, p. 203-208, Mar. 1999.

SAMSOM, J. N.; WONG, A. H. Schizophrenia and depression co-mor-bidity: what we have learned from animal models. **Front Psych**, Switzerland, v. 6, n. 13, Feb. 2015.

SCOPINHO, A. A. *et al.* Acute reversible inactivation of the ventral medial prefrontal cortex induces antidepressant-like effects in rats. **Behavioural Brain Research**, Amsterdam, v.214, n.2, p. 437-442, Dec. 2010.

SHADRINA, M., BONDARENKO, E. A., SLOMINSKY, P. A. Genetics factors in major depression disease. **Front Psych**, Switzerland, v. 23, n. 9, p. 334, July, 2018.

SOCZYNSKA, J. K. *et al.* Mood disorders and obesity: understanding inflammation as a pathophysiological nexus. **Neuromolecular Medicine**. Totowa, v, 13, n. 2, p. 93-116, June. 2011.

SOMAYAJULU, M. *et al.* Role of mitochondria in neuronal cell death induced by oxidative stress; neuroprotection by Coenzyme Q10. **Neurobiol Dis.**, United States, v. 18, n. 3, p. 618-627, Apr. 2005.

SOMMER, A.; TWIG, G. The Impact of Childhood and Adolescent Obesity on Cardiovascular Risk in Adulthood: a Systematic Review. **Current Diabetes Reports**, Philadelphia, v. 18, n. 10, p. 91, Aug. 2018.

SOUSA, C. N. S. *et al.* Reversal of corticosterone-induced BDNF alterations by the natural antioxidant alpha-lipoic acid alone and combined with desvenlafaxine: Emphasis on the neurotrophic hypothesis of depression. **Psychiatry research**, Ireland, v. 230, n. 2, p. 211-219. Dec. 2015.

SPINDLER, M.; BEAL, M. F.; HENCHCLIFFE, C. Coenzyme Q10 effects in neurodegenerative disease. **Neuropsychiatr Dis Treat.**, New Zealand, v. 5, p. 597-610, Nov. 2009.

STAHL, S.M. **Psicofarmacologia - base neurocientífica e aplicações práticas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

STAIKU, M. L. *et al.* Effects of exogenous antioxidants on oxidative stress in pregnancy. **J. Med. Life**, Bucharest, v. 4, n. 2, p. 163-167, May, 2011.

TAVARES, L. F. F. **Neuroproteção: abordagem na doença de Parkinson**. 55f. 2015. Dissertação (mestrado em medicina) - Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2015.

TAYLOR, V. H.; MACQUEEN, G. M. The Role of Adipokines in Understanding the Associations between Obesity and Depression. **Journal of obesity**, New York, v. 2010, p. 1-6, July, 2028.

TERRANOVA, M. L., LAVIOLA, G., ALLEVA, E. Ontogeny of amicable social behavior in the mouse: gender differences and ongoing isolation outcomes. **Dev. Psychobiol.** New York, v.26, n.8, p.467-481, Dec. 1993.

THIERRY, B. *et al.* Searching-waiting strategy: a candidate for an evolutionary model of depression? **Behav. Neural Biol.**, New You, v. 41, n. 2, p. 180-189, July, 1984.

TIANO, L. *et al.* Coenzyme Q10 and oxidative imbalance in Down syndrome: biochemical and clinical aspects. **Biofactors**, Netherlands, v. 32, n. 1-4, p. 161-7. Apr. 2008.

TONG, Z. *et al.* Urine Formaldehyde Predicts Cognitive Impairment in Post-Stroke Dementia and Alzheimer's Disease. **J Alzheimers Dis.**, United States, v. 55, n. 3, p. 1031-1038, Dec. 2017.

TREZZA V, BAARENDSE PJ, VANDERSCHUREN LJ. Prosocial effects of nicotine and ethanol in adolescent rats through partially dissociable neurobehavioral mechanisms. **Neuropsychopharmacology**, England, v. 34, n. 12, 2560-2573, Nov. 2009.

TREZZA V, VANDERSCHUREN LJ. Bidirectional cannabinoid modulation of social behavior in adolescent rats. **Psychopharmacology**, Germany, v. 197, n. 2, p. 217- 227, Apr. 2008.

VAN KERKHOFF, L. W. *et al.* Social play behavior in adolescent rats is mediated by functional activity in medial prefrontal cortex and striatum. **Neuropsychopharmacology**, England, v. 38, n.10, p.1899-1909, Sept. 2013.

VERONESI, V. B. **Influência da dipirona sódica sobre as respostas comportamentais em camundongos fêmeas lactantes e a repercussão nos filhotes adolescentes.** 85 f. 2016. Dissertação (Mestrado em Biociências Aplicadas à Saúde) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas – MG, 2016.

VERONESI, V. B. *et al.* Maternal dipyrone treatment during lactation in mice reduces maternal behavior and increases anxiety-like behavior in offspring. **Intern. J. Dev. Neuroscience**, United States. v. 58, p. 74-81, Feb. 2017.

VILELA, F. C.; SONCINI, R.; GIUSTI-PAIVA, A. Anxiolytic-like effect of *Sonchus oleraceus* L. in mice. **J Ethnopharmacol.** Ireland, v. 124, n. 2, p. 325-327, July, 2009.

VILELA, F. C.; GIUSTI-PAIVA, A. Cannabinoid receptor agonist disrupts behavioral and neuroendocrine responses during lactation. **Behavioural Brain Research**, Netherlands, v. 263, p. 190-197, Apr. 2014.

VITOR-VIEIRA, F.; VILELA, F. C.; GIUSTI-PAIVA, A. Hyperactivation of the amygdala correlates with impaired social play behavior of prepubertal male rats in a maternal immune activation model. **Behavioural Brain Research**, Amsterdam, v. 414, p.113503, Sept. 2021.

XU, Q.; ANDERSON, D.; LURIE-BECK, J. The relationship between abdominal obesity and depression in the general population: a systematic review and meta-analysis. **Obes Res Clin Pract.**, Netherlands, v. 5, n. 4, p. 267-360, Oct./Dec. 2011.

WEISS, J. M.; KILTS, C. D. Animal models of depression and schizophrenia. *In*: SCHATZBERG, A. F; NEMEROFF, C. B. (org.) **Textbook of psychopharmacology.** Washington (DC): American Psychiatric, 1998, p. 89-131.

WILLIAMS, L. J. *et al.* Lifetime psychiatric disorders and body composition: a population-based study. **Journal of Affective Disorders.**, Amsterdam, v. 118, n. 1-3, p. 173-179, Nov. 2009.

YAMADA, N. *et al.* Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. **Endocrinology**, Los Angeles, v. 152, n. 7, p. 2634-43, July, 2011.

YOUNG, A. J. *et al.* Coenzyme Q10: A Review of Its Promise as a Neuroprotectant. **CNS Spectrums**, New York, v. 12, n. 1, p. 62-68, Jan. 2007.

- YU, P. H.; LAI, C. T., ZUO, D. M. Formation of formaldehyde from adrenaline in vivo; a potential risk factor for stress-related angiopathy. **Neurochem Res.** New York, v. 22; n. 5, p. 615-620, May, 1997.
- ZHENG, A.; MORITANI, T. Influence of Co-Q10 on autonomic nervous activity and energy metabolism during exercise in healthy subjects. **J Nutr Sci Vitaminol.**, Tokyo, v. 54, n. 4, p. 286-90, Aug. 2008.
- ZHOU, X. *et al.* Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. **Lancet Psychiatry**, Kidlington, v. 7, n. 7, p. 581-601, July, 2020.
- ZHU, Z. G. *et al.* The efficacy and safety of coenzyme Q₁₀ in Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Neurol Sci.**, Italy, v. 38, n. 2, p. 215–224, Feb. 2017.

ANEXO I

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
 Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL-MG
 Lei nº 11.154, de 29 de julho de 2005

Comissão de Ética no Uso de Animais - CEUA/UNIFAL-MG

Certificado

Certificamos que a proposta intitulada **Efeitos da suplementação materna de Coenzima Q10 sobre variações nos parâmetros comportamentais, neuroendócrinos e neuroinflamatórios decorrentes do TETP perinatal em ratas**, registrada com o nº **0009/2021**, sob a responsabilidade de **Alexandre Giusti Paiva**, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de **pesquisa científica**, com vigência de **01/04/2021 a 31/03/2025**, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA-UNIFAL) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS.

Espécie/linhagem/raça	Total de animais	Total de machos	Total de fêmeas	Origem
Roedor / Wistar	60	20	40	Biotério central da unifal

Alfenas, 12 de Maio de 2021

Prof(a). Dr(a). Pollyanna Francielli de Oliveira
 Coordenador(a) do CEUA/UNIFAL - MG

Para verificar autenticidade acesse: <http://sistemas.unifal-mg.edu.br/app/ceua/autenticidade/certificado/> e digite a chave: ec9eafc1ffbea07d9e2526d18a66c5b9