

MAYRA APARECIDA DOS SANTOS PORTES

Orientador: Carla Speroni Ceron  
Co-orientador: Lisandra Brandino de Oliveira

**JEJUM INTERMITENTE: ESTUDO DA RESPOSTA  
COMPORTAMENTAL SEMELHANTE À DEPRESSÃO**

Ouro Preto  
Agosto de 2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO  
ESCOLA DE FARMÁCIA  
BACHARELADO EM FARMÁCIA

**JEJUM INTERMITENTE: ESTUDO DA RESPOSTA  
COMPORTAMENTAL SEMELHANTE À DEPRESSÃO**

Monografia apresentada ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

MAYRA APARECIDA DOS SANTOS PORTES

Ouro Preto  
Agosto de 2021

## SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

P844j Portes, Mayra Aparecida dos Santos .  
Jejum intermitente [manuscrito]: estudo da resposta comportamental  
semelhante à depressão. / Mayra Aparecida dos Santos Portes. - 2021.  
36 f.: il.: , gráf., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Carla Speroni Ceron.  
Coorientadora: Profa. Dra. Lisandra Brandino de Oliveira.  
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola  
de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Jejum . 2. Depressão mental. 3. Stress (Psicologia). I. Ceron, Carla  
Speroni. II. Oliveira, Lisandra Brandino de . III. Universidade Federal de  
Ouro Preto. IV. Título.

CDU 613.24:616.89

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Mayra Aparecida dos Santos Portes**

**Jejum intermitente: estudo da resposta comportamental semelhante à depressão**

Monografia apresentada ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia

Aprovada em 27 de agosto de 2021.

### Membros da banca

Carla Speroni Ceron (Orientadora)  
Doutora - Universidade Federal de Ouro Preto  
Lisandra Brandino de Oliveira (Coorientadora)  
Doutora - Universidade Federal de Alfenas  
Gabriela Guerra Leal de Souza (Examinadora)  
Doutora - Universidade Federal de Ouro Preto  
Marcone Rodrigues da Silva e Santos (Examinador)  
Mestre - Universidade Federal de Ouro Preto

Carla Speroni Ceron (orientadora do trabalho) e Lisandra Brandino de Oliveira (coorientadora do trabalho) aprovaram a versão final e autorizam seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 03/09/2021.



Documento assinado eletronicamente por **Carla Speroni Ceron, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 07/09/2021, às 13:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.ufop.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0218109** e o código CRC **A1FF0F3A**.

# Resumo

Uma vez que a prática do jejum intermitente está se tornando cada vez mais comum e o jejum pode gerar uma resposta estressora no organismo, podendo levar a alterações no estado de humor, como por exemplo, numa resposta comportamental semelhante à depressão, investigar uma possível relação entre a prática de jejum intermitente e um quadro de depressão, doença que se caracteriza pela perda de produtividade e apatia, é de grande valia. Para tanto, foram utilizados ratos Wistar adultos separados em 2 grupos: controle e submetido ao jejum intermitente (2:1- 2 dias com alimento livre: 1 dia de jejum). O grupo privado passou por sucessivas (4, 8, 10 ou 12) privações de alimento com intervalo de 48 horas entre cada uma. 48 horas após a última privação, foi realizado o protocolo do teste do nado forçado,. O teste foi filmado (10 min), sendo avaliados os seguintes movimentos: natação, escalonamento, mergulho e imobilidade, assim como tempo de latência e frequência para cada movimento. Além do teste do nado forçado, foi realizado também o splash test nos animais que foram privados 10 e 12 vezes, sendo que 48h após a realização do teste do nado, estes animais tiveram seus dorsos borrifados com sacarose 10 por cento. Em seguida foram colocados em uma caixa de vidro, sendo filmados (6 min) para posterior análise do comportamento de autocuidado (grooming). Os resultados mostraram que os animais submetidos a 10 privações de alimento apresentaram, nos intervalos de 0 a 5; 2 a 7 e 0 a 10 min, aumento no tempo de escalada e diminuição do tempo de imobilidade; além de uma redução do nado no intervalo 2 a 7 min. Já os animais que passaram por 4, 8 ou 12 privações não apresentaram diferenças estatísticas em nenhum dos parâmetros analisados. Também não houve diferenças estatísticas nos tempos de latência e frequência em nenhum dos parâmetros analisados em nenhum dos grupos. Os animais privados 10 vezes apresentaram um menor tempo de latência para iniciar o autocuidado no splash test, quando comparados ao grupo controle, porém não foram observadas diferenças estatísticas na duração ou na frequência do autocuidado. Concluindo, os resultados obtidos sugerem que o jejum intermitente não apresenta um efeito depressogênico, porém outros estudos se fazem necessários para se confirmar, se o jejum intermitente apresentaria uma ação antidepressiva ou um possível efeito na atividade locomotora.

# Abstract

Since the practice of intermittent fasting is becoming increasingly common and fasting can generate a stressful response in the body, which can lead to changes in the mood, such as a behavioral response similar to depression, investigate a possible relationship between the practice of intermittent fasting and depression, a disease characterized by loss of productivity and apathy, it is of great value. For this purpose, adult Wistar rats were separated into 2 groups: control and submitted to intermittent fasting (2:1-2 days with free food: 1 day of fasting). The private group went through successive (4, 8, 10 or 12) food deprivations with an interval of 48 hours between each one. 48 hours after the last deprivation, the forced swim test protocol was performed. The test was filmed (10 min), and the following movements were evaluated: swimming, climbing, diving and immobility, as well as latency time and frequency for each movement. In addition to the forced swim test, the splash test was also performed on animals that were deprived 10 and 12 times, and 48 hours after the swim test, these animals had their backs sprayed with 10 percent of sucrose. Then they were placed in a glass box and filmed (6 min) for further analysis of self-care behavior (grooming). The results showed that the animals submitted to 10 food deprivations presented, in the intervals from 0 to 5; 2 to 7 and 0 to 10 min, increase in climbing time and decrease in immobility time; in addition to a reduction in swimming in the 2 to 7 min interval. The animals that went through 4, 8 or 12 deprivations did not show statistical differences in any of the analyzed parameters. There were also no statistical differences in latency times and frequency in any of the parameters analyzed in any of the groups. The animals deprived 10 and 12 times had a shorter latency time to start self-care in the splash test, when compared to the control group, but no statistical differences were observed in the duration or frequency of self-care. In conclusion, the results obtained suggest that intermittent fasting does not have a depressogenic effect, but further studies are needed to confirm whether intermittent fasting would present an antidepressant action or a possible effect on locomotor activity.

# Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Objetivos</b>	<b>4</b>
2.1	Objetivos gerais . . . . .	4
2.2	Objetivos específicos . . . . .	4
<b>3</b>	<b>Metodologia</b>	<b>5</b>
3.1	Animais . . . . .	5
3.2	Privações de alimento . . . . .	5
3.3	Teste do nado forçado . . . . .	5
3.4	<i>Splash test</i> . . . . .	6
3.5	Análises estatísticas . . . . .	7
<b>4</b>	<b>Resultados</b>	<b>8</b>
4.1	Pesagem dos animais . . . . .	8
4.2	Teste do nado forçado . . . . .	9
4.3	Análise do <i>Splash Test</i> . . . . .	14
4.4	Análise entre as privações . . . . .	15
<b>5</b>	<b>Discussão</b>	<b>19</b>
<b>6</b>	<b>Conclusão</b>	<b>22</b>
	<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>23</b>

# Lista de Figuras

3.1	Demonstração dos movimentos analisados no teste do nado forçado. Fonte: Autor . . . . .	6
3.2	Demonstração da montagem do <i>splash test</i> . . . . .	7
4.1	Pesagem dos animais . . . . .	8
4.2	Duração do teste nado forçado em animais com 10 privações . . . . .	10
4.3	Análise do <i>Splash Test</i> em animais com 10 privações . . . . .	15
4.4	Análise do <i>Splash Test</i> em animais com 12 privações . . . . .	15
4.5	Comparação do teste do nado forçado entre todos os grupos controle. . . . .	16
4.6	Comparação do teste do nado forçado entre todos os grupos privado. . . . .	17
4.7	Comparação do <i>Splash Test</i> entre todos os grupos controles . . . . .	18
4.8	Comparação do <i>Splash Test</i> entre todos os grupos privados . . . . .	18

# Lista de Tabelas

4.1	Avaliação dos parâmetros de nado, escalonamento, mergulho e imobilidade no teste do nado forçado . . . . .	12
4.2	Avaliação da frequência e latência no teste do nado forçado . . . . .	14

# Capítulo 1

## Introdução

A depressão é um problema de saúde que está associado a redução da atividade psicomotora, apatia, ausência ou perda de forças, o que prejudica a produtividade e bem-estar do indivíduo. Acredita-se que fatores genéticos e vários neurotransmissores (serotonina, dopamina e norepinefrina) estejam envolvidos na etiologia da depressão (SCHILDKRAUT, 1969; MAAS, 1975; JOHANSSON et al., 2001). Há algumas hipóteses referentes a patogenia da depressão como por exemplo a teoria monoaminérgica (relacionada aos sistemas monoaminérgicos centrais, envolvendo serotonina e noradrenalina, sendo que uma redução da atividade ou disponibilidade dos mesmos poderia resultar num quadro depressivo) e a teoria neurotrófica (na qual o transtorno de humor está relacionado a uma perda do suporte neurotrófico, ou seja, redução dos níveis do fator neurotrófico de desenvolvimento do cérebro – BDNF) (NADALVICENS et al., 2009; STAHL, 2017).

Pensando pelo lado da psicologia, o desenvolvimento ou aparecimento dos sintomas que caracterizam a depressão, comumente, está associado à presença de um evento traumático, como, por exemplo, situações de estresse, descontentamento na realização de atividades cotidianas (DOUGHER E HACKBERT, 2003), ou seja, a vivência de emoções negativas pode levar a ativação do eixo hipotálamo - hipófise - córtex adrenal desencadeando a resposta comportamental ao estresse. Com esta ativação haverá a liberação de glicocorticoides que poderão iniciar uma retroalimentação positiva com a amígdala (estrutura do sistema límbico) e os ciclos de retroalimentação negativa com o hipocampo e o córtex pré-frontal. Se essa excitação da amígdala for muito elevada, pode levar a inibição do hipocampo e do córtex pré-frontal, levando a uma regulação positiva que pode desencadear estados crônicos de estresse e depressão (HERMAN et al., 2005). Assim, seria possível que situações estressoras crônicas possam predispor a um quadro semelhante à depressão.

É sabido que na natureza muitos animais enfrentam durante o ciclo da vida variações na oferta de alimentos, onde em alguns períodos essa oferta pode ser reduzida, ocasionando uma redução ou até mesmo ausência total de alimentos, intercalado por períodos de fartura. A restrição calórica por períodos intermitentes (ausência completa de alimento) ou restrição

alimentar periódica (diminuição da ingestão habitual, mas não a ausência completa) podem imitar a disponibilidade imprevisível de alimentos na natureza (ZHANG et al., 2012). Atualmente, uma prática que vem sendo bastante adotada pela população como forma de atingir a perda de peso tem sido o jejum intermitente o qual desencadeia mecanismos neurais de readequação/estresse e poderia a curto ou longo prazo interferir nos estados de humor, na depressão.

Estudos já mostraram que o jejum pode ser considerado uma situação de estresse leve. Levay et al. (2010) mostraram um aumento nos níveis de corticosterona que foram dependentes do grau de restrição calórica. Li et al. (2014) relataram que roedores submetidos a jejum agudo de 9 e 18h apresentaram níveis circulantes mais elevados de corticosterona. Estes estudos comprovam que uma restrição calórica pode se considerada como um estressor, além disso, um aumento crônico na corticosterona leva ao aumento da regulação de receptores de serotonina (TAKAO et al., 1997), que é uma característica de um estado depressivo.

Ademais, as concentrações e as possíveis funções de diversos neurotransmissores são influenciadas pelo estoque de seus precursores dietéticos. Dentre eles pode-se citar as aminas biogênicas, como a serotonina, sendo que Zhang et al. (2015) mostraram que a restrição calórica a longo prazo pode reduzir as atividades serotoninérgicas no cérebro. Já foi demonstrado que alterações nos níveis de serotonina podem desencadear alterações em diversos comportamentos e humor (BELL et al., 2001), como por exemplo, pode levar transtornos psiquiátricos, como a depressão.

Por outro lado, alguns estudos sugerem que o jejum poderia melhorar os transtornos do humor. A realização do jejum intermitente (dias alternados) aumenta a biodisponibilidade do BDNF o que tem sido relacionado com a melhora do humor após a realização do jejum, afinal o BDNF está envolvido no metabolismo da serotonina e plasticidade sináptica Fond et al. (2013).

Assim, sabendo que o jejum, por ser considerado uma situação de estresse e por levar a alterações na biodisponibilidade de serotonina e BDNF, poderia interferir na depressão; e que atualmente está ficando cada vez mais comum o jejum intermitente, é de suma importância aprofundar a investigação se o jejum intermitente seria capaz de ter um efeito pro ou antidepressivo.

Há modelos experimentais para se investigar se um determinado tratamento poderia ter uma ação antidepressiva, como por exemplo, o teste do nado forçado. Este modelo, proposto por Porsolt e cols em 1977, representa uma situação de estresse, sendo capaz de induzir um estado de baixa motivação que seria refletido numa imobilidade induzida no animal (TAKEDA et al., 2006; DETKE et al., 1997). O teste do nado forçado é um modelo comportamental, preditivo ao uso de ação de drogas antidepressivas que está intimamente ligado a reação motora que o animal vai realizar ao ser submetido a um fator estressor. Comumente os parâmetros que são analisados neste modelo são a reação de nado que seria o movimento instintivo do

animal. Como não existe a possibilidade do animal escapar do cilindro, para que ele não afunde é necessário que ele realize o movimento de nado, que consiste no movimento horizontal que o animal realiza pelo tanque cilíndrico. Outro parâmetro analisado é o movimento de escalonamento, que consiste no movimento vertical do animal pelo cilindro, sendo que foi sugerido que uma frequência maior de escalonamento poderia ser um preditor de atividade motora alterada no animal. Além disso, em testes com substâncias psicoativas, um maior tempo de escalada pode estar relacionado a um potencial efeito estimulante da droga (VIEIRA et al., 2008). Já no parâmetro de imobilidade, o animal fica imóvel, flutuando, realizando apenas movimentos para manter a cabeça acima da água e por esta razão é considerado um comportamento passivo no enfrentamento de estímulos estressantes. Trabalhos anteriores já demonstraram que quanto maiores os valores de duração da imobilidade, maiores os níveis de desespero comportamental (LINO-DE OLIVEIRA et al., 2005).

Além do teste do nado forçado, outro teste interessante relacionado ao estudo de um quadro semelhante a depressão é o splash test, que consiste em observar o comportamento de autolimpeza (grooming) do animal que é um comportamento natural de várias espécies de animais, inclusive de roedores. Muitos neuromediadores e hormônios parecem estar envolvidos na regulação do comportamento de autocuidado. Ademais, a atividade de autolimpeza de roedores pode ser ligeiramente aumentada em situações estresse (KALUEFF E TUOHIMAA, 2004). Dessa forma, esse modelo pode colaborar com os dados obtidos no teste do nado forçado, confirmando as possíveis alterações de comportamento dos ratos.

Por fim, utilizando testes comportamentais, será averiguada a hipótese de que ao submeter o animal a um protocolo de jejum intermitente, haveria uma alteração crônica da homeostase/estresse, podendo afetar a neurobiologia do comportamento semelhante à depressão.

## Capítulo 2

# Objetivos

### 2.1 Objetivos gerais

Investigar se o jejum intermitente poderia interferir na resposta comportamental semelhante à depressão.

### 2.2 Objetivos específicos

- A Investigar os efeitos de sucessivas privações alimentares na resposta comportamental observada no teste do nado forçado.
- B Investigar os efeitos da privação alimentar na resposta comportamental observada no *splash test*.

## Capítulo 3

# Metodologia

### 3.1 Animais

Foram utilizados ratos Wistar pesando entre 280-300 g que ficaram mantidos no Centro de Ciência Animal da Universidade Federal de Ouro Preto com o protocolo aprovado pelo Comitê de ética em uso animal (CEUA 3553150620 e CEUA 2017/17). Os animais foram separados em dois grupos: privados de alimento (jejum intermitente) e controle (sem privações).

### 3.2 Privações de alimento

Inicialmente os animais foram pesados e divididos em dois grupos: controle e privado. A privação de alimento consistiu na retirada total da ração por 24h, mantendo-se água *ad libitum*. Ao final das 24h, os animais voltavam a ter acesso normal à ração. Os animais do grupo privado foram expostos a sucessivas privações de ração com intervalo de 48h entre cada uma das privações, tendo sempre a água disponível. O número de privações variou de acordo com os grupos experimentais, sendo eles: quatro, oito, dez ou doze privações. O grupo controle não foi submetido a nenhuma privação tendo durante todo o tempo ração e água *ad libitum*.

### 3.3 Teste do nado forçado

Para o estudo da resposta comportamental semelhante à depressão foi utilizado o teste do nado forçado. O animal foi pesado e colocado num cilindro de vidro, com profundidade mínima de 30 cm, preenchido com água aquecida (em torno de  $26 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ). O teste durou 10 minutos, sendo o mesmo filmado, para posterior análise – escalonamento (movimento de escalar o cilindro), nado (movimento com as quatro patas), imobilidade (quando o animal fica totalmente imóvel) e mergulho (quando o animal fica todo submerso).

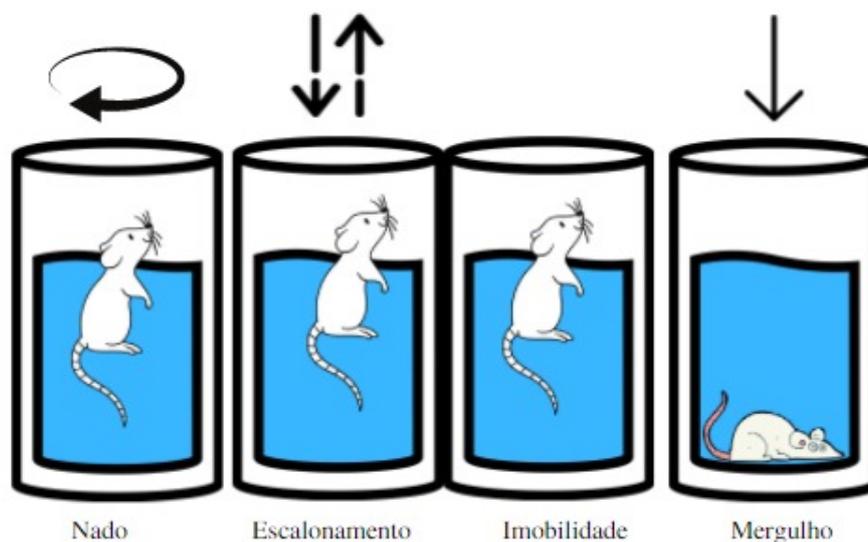


Figura 3.1: Demonstração dos movimentos analisados no teste do nado forçado. Fonte: Autor

Inicialmente o teste do nado forçado proposto por Porsolt (1977) analisava apenas um parâmetro que era o tempo de imobilidade do animal no cilindro, se o animal tivesse um comportamento apático, ou seja, permanecesse um maior período de tempo em imobilidade era considerado um comportamento semelhante a depressão e se o tempo de imobilidade fosse menor isso representava um comportamento antidepressivo. Com a evolução do teste do nado forçado, outros parâmetros foram sendo acrescentados às análises como o escalonamento, o qual uma alteração nesse movimento sendo que uma frequência maior de escalonamento poderia ser um preditor de atividade motora alterada no animal, ou seja, um efeito estimulante. (VIEIRA et al., 2008). Assim, neste trabalho, esperava-se alterações tanto na imobilidade quanto no escalonamento dos animais privados.

Para analisar os movimentos, o tempo total de 10 minutos foi subdividido nos intervalos de tempo de 0-2 minutos (período de aclimação), 0-5 minutos (período de análise convencional), 0-10 minutos (período total do teste); 2-7 minutos (período compreendido entre o término da aclimação e início da exaustão, ou seja, período que exclui o início e o final do teste) e 7-10 minutos (período em que o animal poderia ter atingido a exaustão).

Observação: Não foi realizada a pré exposição ao teste do nado, pois a sensibilização decorrente deste pré teste poderia ser alterada pelo tratamento crônico e para evitar qualquer interferência desta sensibilização nos resultados, assim como descrito por Cryan e cols (2005).

### 3.4 *Splash test*

Os animais que passaram por 10 e 12 privações também foram submetidos ao *splash test*, 24 horas após o final do protocolo de nado forçado. O protocolo consistiu em borrifar no

dorso do animal uma solução de 10% de sacarose e em seguida colocar o mesmo numa caixa de vidro por 6 minutos, filmando seu comportamento. O objetivo foi analisar no vídeo o comportamento de autocuidado, ou seja, se o animal iria se limpar no local em que a solução foi borrifada. Foi avaliado o tempo de duração e a frequência do comportamento, assim como a latência para iniciá-lo. Uma diminuição no tempo de comportamento de autocuidado no *splash test* dos animais pode ser indicativo de que o tratamento ou protocolo utilizado possa estar desencadeando um comportamento semelhante à depressão.



Figura 3.2: Demonstração da montagem do *splash test*.

A realização do *splash test* deve-se ao fato de que o resultado deste teste poderia complementar o do teste do nado forçado, possibilitando assim uma análise mais completa do comportamento estudado.

### 3.5 Análises estatísticas

Os resultados foram tabulados e expressos como média  $\pm$  erro padrão da média. Foi feita análise estatística, utilizando o programa Prism 7, sendo o *Test t* usado para análise e os dados considerados significativos quando  $p < 0,05$ . A Anova de 2way foi utilizada para análise da comparação entre todos os grupos do experimento e os dados considerados significativos quando  $p < 0,05$ .

## Capítulo 4

# Resultados

### 4.1 Pesagem dos animais

Os animais foram pesados antes de iniciar o protocolo de privação de alimento e no dia do teste para observar se haveria diferença entre o grupo privado e grupo controle em termos de ganho de peso. O jejum intermitente, independente de número de privações de alimento (4, 8, 10 ou 12), não levou à alteração do peso corporal dos animais em relação aos seus respectivos controles (Figura 4.1).

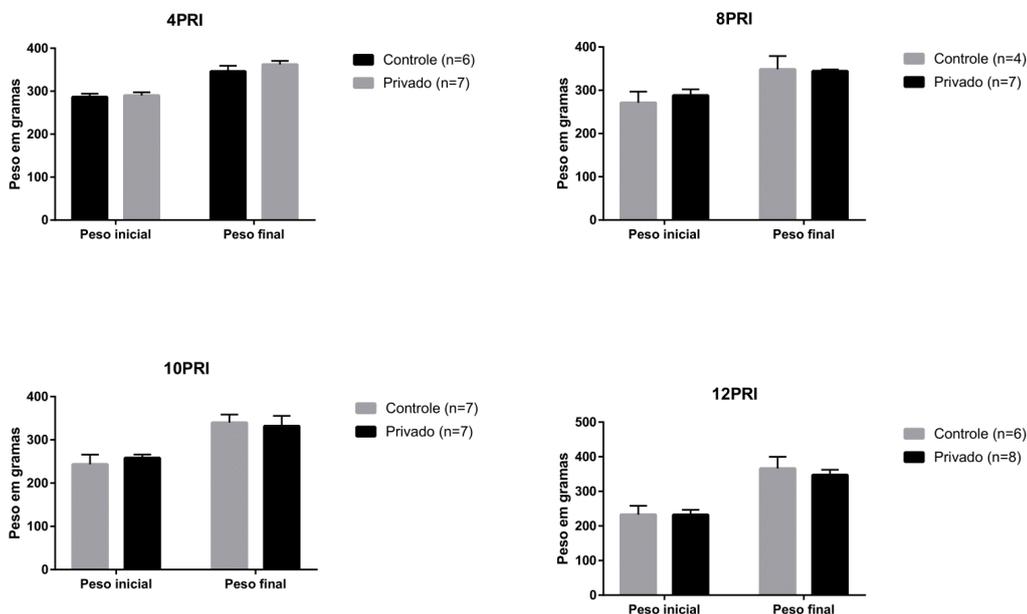


Figura 4.1: Avaliação do peso corporal (g) dos animais que passaram por 4 PRI, 8 PRI, 10 PRI ou 12 PRI. n = número de animais; PRI = privações;

## 4.2 Teste do nado forçado

A análise dos vídeos mostrou que os animais que foram submetidos a 10 privações de alimento apresentaram um aumento no tempo de escalonamento e redução no tempo de imobilidade nos intervalos de: 0 a 5 e 0 a 10 minutos (Figuras 4.2B e 4.2C, respectivamente) e um aumento do tempo de escalonamento e diminuição nos tempos de nado e imobilidade no intervalo de 2 a 7 minutos (Figura 4.2E) em relação ao grupo controle (sem privações de alimento). Todavia, no intervalo de 0 a 2 min (Figura 4.2A) e 7 a 10 (Figura 4.2D), que representam, respectivamente, o início e o final do teste, não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos. O parâmetro de tempo de mergulho não foi diferente estatisticamente entre os grupos, em nenhum dos tempos analisados (Figura 4.2).

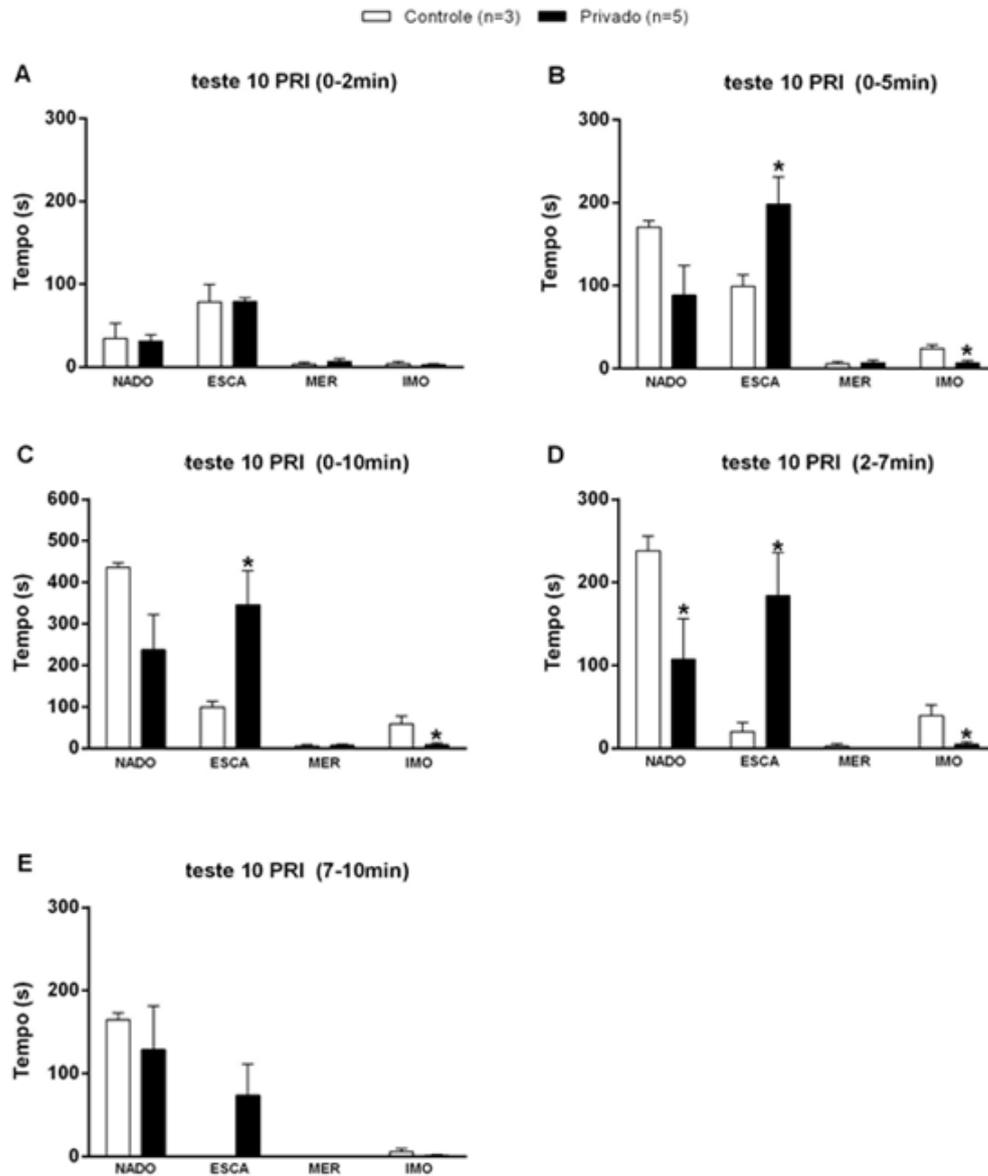


Figura 4.2: Duração (s) da atividade de nado, escalonamento (ESC), mergulho (MER) e imobilidade (IMOB) durante o teste do nado forçado em ratos controle ou que foram submetidos a 10 privações de alimento. Os parâmetros foram analisados nos intervalos de tempo de 0 a 2 (A), 0 a 5 (B), 0 a 10 (C), 2 a 7 (D) e 7 a 10 minutos (E). n = número de animais; \* diferente do grupo controle  $p < 0,05$ .

Para os grupos que passaram por 4, 8 ou 12 privações, não foram observadas diferenças significativas para nenhum dos movimentos analisados (Tabela 4.1).

Intervalo(s) Parâmetro/Grupo	0-2	0-5	0-10	2-7	7-10
NADO					
controle do grupo 4 PRI	62,25 ± 2,13	185 ± 0,71	446,3 ± 1,03	222,3 ± 0,20	97,8 ± 1,02
4 PRI	44 ± 2,13	166,3 ± 0,71	415,8 ± 1,03	217 ± 0,20	132,8 ± 1,02
controle do grupo 8 PRI	59 ± 0,7	150,8 ± 0,03	363,5 ± 0,17	179,5 ± 0,15	85,25 ± 1,09
8 PRI	41,14 ± 0,7	148,8 ± 0,03	381,7 ± 0,17	187,6 ± 0,15	128,7 ± 1,09
controle do grupo 12 PRI	21,33 ± 0,76	129 ± 0,69	378,7 ± 0,79	141,3 ± 0,17	172,7 ± 1,89
12 PRI	34,4 ± 0,76	98,2 ± 0,69	321,2 ± 0,79	150,6 ± 0,17	141 ± 1,89
ESCALONAMENTO					
controle do grupo 4 PRI	52 ± 1,65	114,3 ± 0,32	141,3 ± 0,86	71,25 ± 0,20	88 ± 0,36
4 PRI	69,83 ± 1,65	122,7 ± 0,32	167,7 ± 0,86	77,17 ± 0,20	70,14 ± 0,36
controle do grupo 8 PRI	48,5 ± 0,81	129,3 ± 0,15	249,8 ± 0,47	103,8 ± 0,32	91 ± 1,06
8 PRI	67,86 ± 0,81	121,3 ± 0,15	200 ± 0,47	86,14 ± 0,32	48,86 ± 1,06
controle do grupo 12 PRI	84,67 ± 0,20	154,7 ± 0,11	199 ± 0,56	111,7 ± 0,22	6 ± 1,76
12 PRI	81,2 ± 0,20	159,4 ± 0,11	240 ± 0,56	123,4 ± 0,22	35,4 ± 1,76
MERGULHO					
controle do grupo 4 PRI	4 ± 0,00	4 ± 0,00	8,25 ± 0,14	4,25 ± 0,20	0
4 PRI	4 ± 0,5	4 ± 0,20	9 ± 0,14	5,167 ± 0,20	2 ± 0,43
controle do grupo 8 PRI	7,5 ± 1,48	14,25 ± 2,75	20,25 ± 1,80	5,5 ± 0,79	91 ± 1,06
8 PRI	1,14 ± 0,12	2,43 ± 1,2	6,71 ± 0,87	3 ± 0,20	48,86 ± 1,06
controle do grupo 12 PRI	9 ± 0,41	9 ± 1,20	9,67 ± 0,07	0,67 ± 0,24	0
12 PRI	2 ± 0,32	4,2 ± 0,11	4,4 ± 0,20	2,4 ± 0,03	0
IMOBILIDADE					

controle do grupo 4 PRI	$1,75 \pm 0,18$	$3 \pm 0,20$	$4,25 \pm 0,65$	$2,25 \pm 0,49$	$4,3 \pm 0,1$
4 PRI	$2,16 \pm 0,18$	$3,83 \pm 0,28$	$7,33 \pm 0,65$	$3,33 \pm 0,49$	$3,4 \pm 0,33$
controle do grupo 8 PRI	$5,75 \pm 0,45$	$5,75 \pm 0,53$	$6 \pm 0,50$	0	$0,25 \pm 0,38$
8 PRI	$9,86 \pm 0,45$	$11,57 \pm 0,53$	$11,57 \pm 0,50$	$6 \pm 0,74$	0
controle do grupo 12 PRI	$5 \pm 0,13$	$7,67 \pm 0,36$	$12,67 \pm 0,34$	$6,333 \pm 0,32$	$1,33 \pm 0,14$
12 PRI	$7,2 \pm 0,13$	$23,8 \pm 0,36$	$34,4 \pm 0,34$	$23,6 \pm 0,32$	$3,6 \pm 0,14$

Tabela 4.1: Avaliação dos parâmetros de nado, escalada, mergulho e imobilidade no teste do nado forçado nos animais que passaram por quatro ( $n = 7$ ), oito ( $n = 4$ ) e doze privações ( $n = 5$ ) PRI = privações;  $n$  = número de animais.

Além da duração do tempo de nado, escalonamento, mergulho e imobilidade, também foram analisadas a latência (tempo que o animal demorou para realizar pela primeira vez os parâmetros analisados) e a frequência (número de vezes que o animal realizou algum dos movimentos), sendo que se esses parâmetros apresentassem alguma diferença estatística seria possível inferir que o comportamento dos animais privados estaria alterado. No entanto, os animais que passaram pelas sucessivas privações, independente de terem sido 4, 8, 10 ou 12 vezes, não tiveram diferenças estatísticas na frequência ou na latência em nenhum dos quatro movimentos analisados (Tabela 4.2).

Intervalo(s) Parâmetro/Grupo	Latência	Frequência
NADO		
controle do grupo 4 PRI	$62,3 \pm 0,4$	$8,3 \pm 0,05$
4 PRI	$69,1 \pm 1,4$	$8,2 \pm 0,15$
controle do grupo 8 PRI	$24,9 \pm 0,95$	$11,9 \pm 0,7$
8 PRI	$21 \pm 1,5$	$11,3 \pm 0,3$
controle do grupo 10 PRI	$25,5 \pm 0,4$	$11,3 \pm 0,05$
10 PRI	$24,7 \pm 0,4$	$11,2 \pm 0,05$
controle do grupo 12 PRI	$64,3 \pm 0,15$	$7,6 \pm 1,85$

12 PRI	66,5 ± 0,25	11,3 ± 1,85
ESCALONAMENTO		
controle do grupo 4 PRI	0,2 ± 0,25	3,9 ± 0,4
4 PRI	0,5 ± 0,15	3,1 ± 0,8
controle do grupo 8 PRI	15,3 ± 1,55	4,2 ± 0,7
8 PRI	18,4 ± 1,53	3,3 ± 0,6
controle do grupo 10 PRI	4 ± 1,3	2,5 ± 0,44
10 PRI	18,3 ± 0,3	3,3 ± 0,4
controle do grupo 12 PRI	0,0 ± 0,5	4,2 ± 0,3
12 PRI	3,5 ± 0,75	3,5 ± 0,35
MERGULHO		
controle do grupo 4 PRI	83 ± 20,3	1,2 ± 0,4
4 PRI	42,3 ± 20,3	2 ± 0,2
controle do grupo 8 PRI	32 ± 3	0,2 ± 0,25
8 PRI	38 ± 2,7	0,7 ± 0,25
controle do grupo 10 PRI	71,75 ± 0,8	0,3 ± 0,21
10 PRI	38,0 ± 1,8	0,7 ± 0,2
controle do grupo 12 PRI	94,5 ± 0,8	0,2 ± 0,02
12 PRI	34,8 ± 1,8	0,2 ± 0,3
IMOBILIDADE		
controle do grupo 4 PRI	2,9 ± 0,4	4,2 ± 0,1
4 PRI	3,7 ± 0,4	4 ± 0,3
controle do grupo 8 PRI	2,9 ± 0,55	9 ± 1,9
8 PRI	4,2 ± 0,57	5,2 ± 1,2

controle do grupo 10 PRI	$2,5 \pm 0,6$	$9 \pm 0,85$
10 PRI	$3,7 \pm 0,6$	$8,3 \pm 0,8$
controle do grupo 12 PRI	$4,0 \pm 1,2$	$5 \pm 2$
12 PRI	$1,8 \pm 1,1$	$9 \pm 2$

Tabela 4.2: : Avaliação da frequência e latência de nado, escalada, mergulho e imobilidade no teste do nado forçado nos animais que passaram por quatro (  $n = 7$  ), oito (  $n = 4$ ), dez (  $n = 5$ ) ou doze privações (  $n = 5$ ). PRI = privações;  $n$  = número de animais.

### 4.3 Análise do *Splash Test*

O splash test foi realizado em ratos controle e que foram privados 10 e 12 vezes, 48h após o teste do nado forçado. Este teste foi realizado com um borrifador contendo solução de sacarose a 10%, a qual foi esguichada na camada dorsal dos animais controle e privados, com o intuito de sujar a pelagem e induzir um comportamento de autolimpeza. Em seguida eles foram colocados em uma caixa de vidro e filmados por um período de 6 minutos para posterior análise.

Para as análises foram considerados o tempo de 1 a 6 minutos, já que se considerou o tempo de 0 a 1 minuto como o tempo de ambientação dos animais a caixa de vidro. Foram analisados o tempo de grooming (limpeza), a frequência, ou seja, quantos episódios de se limpar o animal teve e também foi analisado o tempo que os animais demoraram para realizar o primeiro episódio de limpeza (latência). A análise dos animais que passaram por 10 e 12 privações de alimento mostrou que os animais privados não apresentaram diferença na duração nem na frequência do autocuidado (grooming). No entanto, para os animais privados 10 vezes, houve diferença no parâmetro da latência, apresentando uma redução no tempo em que o animal leva para realizar o primeiro episódio de limpeza em relação ao grupo controle (Figura 4.3).

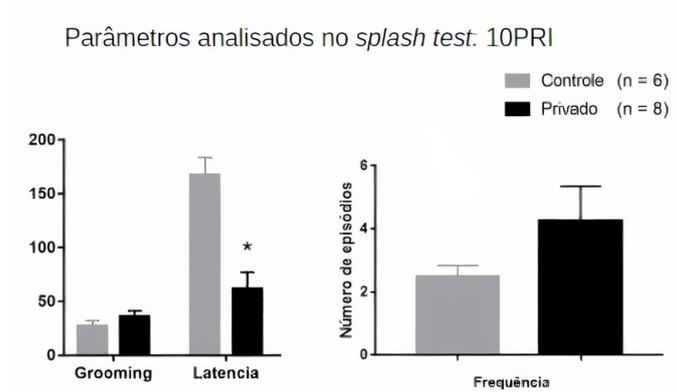


Figura 4.3: Análise do tempo de duração do grooming (autocuidado, s), latência (s) e frequência (número de episódios) do mesmo no splash test de animais que passaram por 10 privações. s = segundos; n = número de animais; \* diferente do controle  $p < 0,05$ .

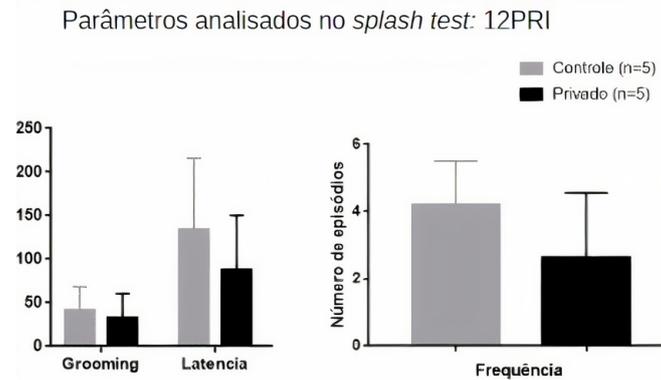


Figura 4.4: Análise do tempo de duração do grooming (autocuidado, s), latência (s) e frequência (número de episódios) do mesmo no splash test de animais que passaram por 12 privações. s = segundos; n = número de animais;

#### 4.4 Análise entre as privações

Uma vez que dependendo do número de privações observou-se algumas diferenças e em outras não, e considerando o trabalho de (LI et al., 2014) que sugere que a duração do tratamento pode interferir nas respostas comportamentais e fisiológicas do animal, foi analisado se haveria diferenças entre os animais tratados dependendo do número de privações. A análise demonstrou que não foram observadas diferenças estatísticas nos movimentos analisados entre os quatro grupos controle (Figura 4.5) nem entre os grupos que passaram por 4, 8, 10 e 12 privações. (Figura 4.6).

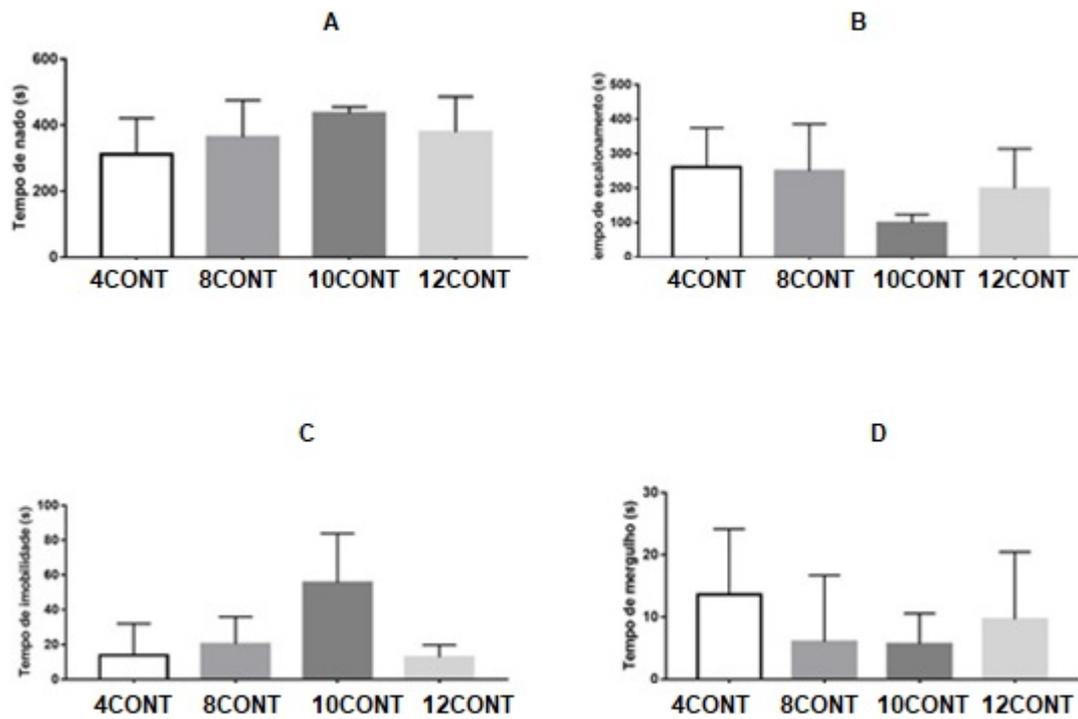


Figura 4.5: Análise do tempo de nado (A), escalonamento (B), imobilidade (C) e mergulho (D) apresentado pelos animais controle dos respectivos grupos que passaram por 4(n=6) , 8 (n=3) , 10 (n=6) ou 12 (n=5) privações. CONT = controle; PRI = privações; n = número de animais.

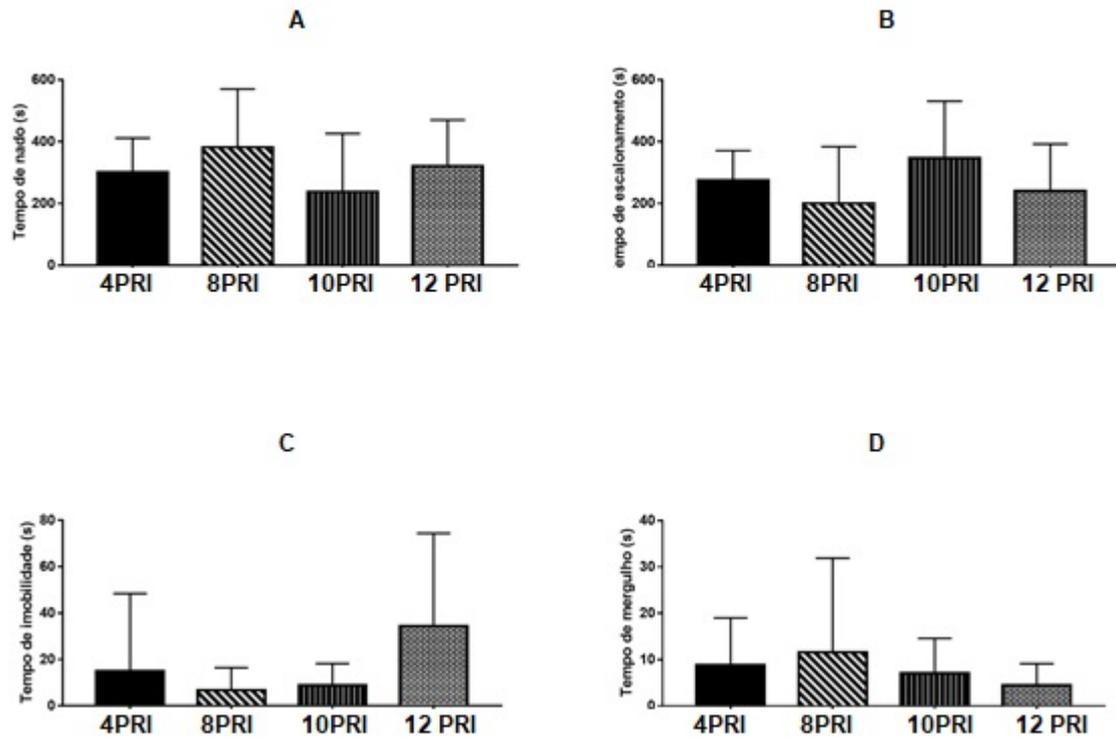


Figura 4.6: Análise do tempo de nado (A), escalonamento (B), imobilidade (C) e mergulho (D) apresentado pelos animais privado dos respectivos grupos que passaram por 4 (n=8) , 8(n=4) , 10(n=8) ou 12(n=5) privações. CONT = controle; PRI = privações; n = número de animais.

Também foi realizada uma comparação estatística entre os grupos que passaram por 10 ou 12 privações no *Splash Test*. Os resultados mostraram que os animais controle do grupo que passou por 10 privações apresentou uma menor frequência de grooming quando comparado aos animais controle do grupo de 12 privações (Figura 4.6 C). Não foram observadas outras diferenças estatísticas (Figuras 4.7 e 4.8).

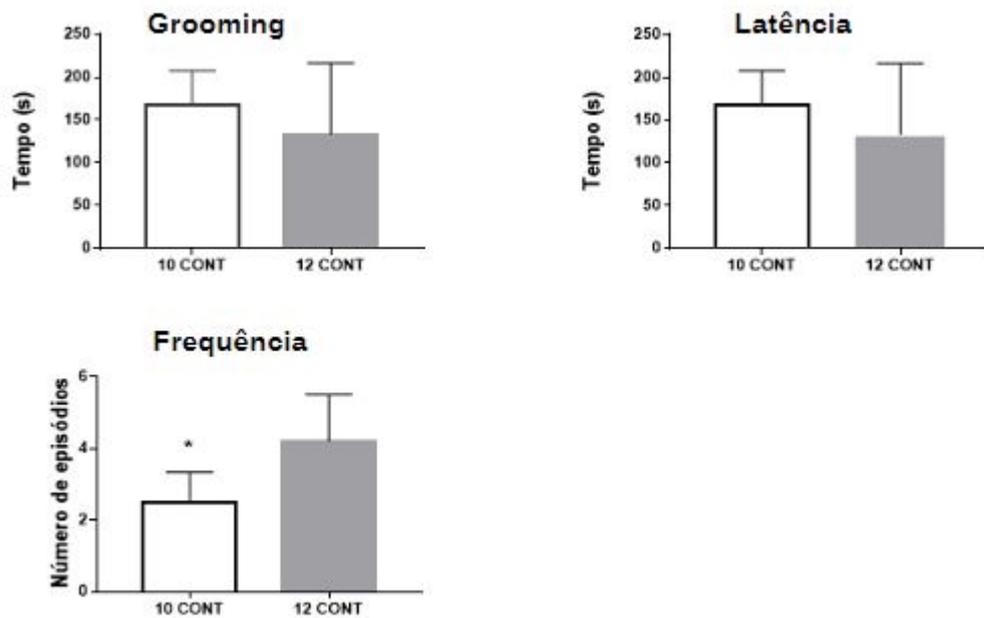


Figura 4.7: Análise do tempo de duração do grooming (autocuidado, s), latência (s) e frequência (número de episódios) do mesmo apresentado no splash test pelos animais controle dos grupos que passaram por 10 ou 12 privações. s = segundos; CONT = controle; n = número de animais; \* diferente entre os grupos.

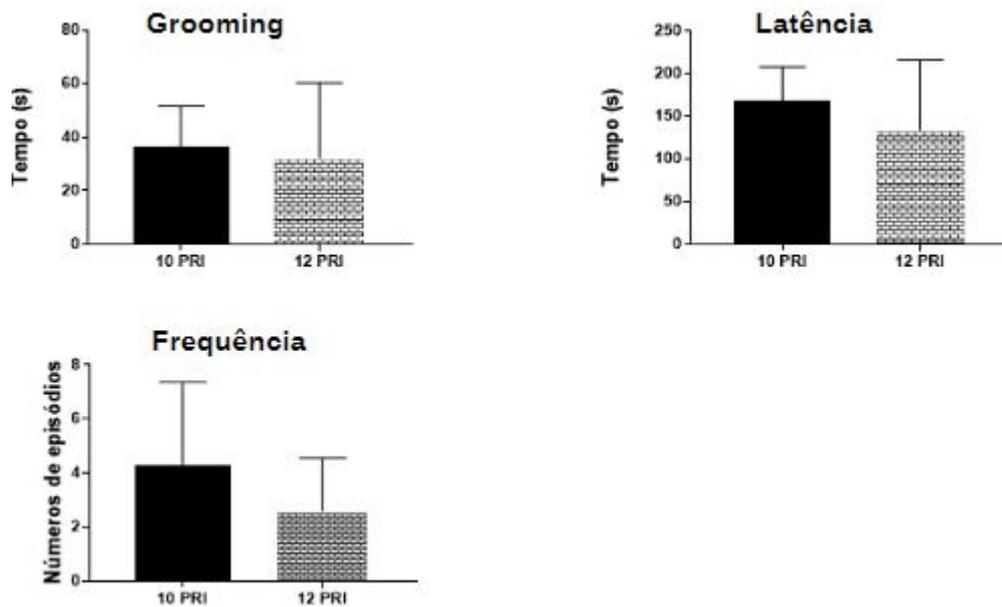


Figura 4.8: Análise do tempo de duração do grooming (autocuidado, s), latência (s) e frequência (número de episódios) do mesmo apresentado no splash test pelos animais privados dos grupos que passaram por 10 ou 12 privações. s = segundos; PRI = privado; n = número de animais

## Capítulo 5

# Discussão

Os resultados mostraram que animais submetidos ao jejum intermitente, com 10 privações de alimento, apresentaram uma redução do tempo de imobilidade e um aumento do tempo de escalada no teste do nado forçado, além de uma redução na latência para início do comportamento de autocuidado no *splash test*.

No teste do nado forçado tradicional é realizada uma pré-exposição ao nado, o pré-teste, que tem a função de sensibilizar o animal para o comportamento de imobilidade, para que no dia do teste, seja observado mais rapidamente o efeito antidepressivo (tratamento agudo) (BORSINI et al., 1989). Todavia, estudos (CRYAN et al., 2005; OVERSTREET et al., 2004) mostraram que o tratamento crônico com antidepressivos pode reduzir o tempo de imobilidade numa única sessão, sem a necessidade do pré-teste. Assim, no presente trabalho, por se tratar de um tratamento crônico, foi realizado o teste do nado forçado modificado, sendo que os animais não passaram por um contato prévio com o nado (pré-teste). Como já mencionado, o teste do nado forçado é um teste comportamental comumente utilizado para estudar substâncias com ação antidepressiva. Este teste se baseia no pressuposto de que no início os animais tendem a apresentar mobilidade relacionada a tentativa de escape, no entanto, acabarão apresentando imobilidade, a qual pode ser considerada um reflexo do desespero comportamental (DETKE et al., 1997; TAKEDA et al., 2006). Portanto, considerando que houve uma redução do tempo de imobilidade, seria possível inferir que o jejum intermitente (10 privações) teria um efeito antidepressivo. Vários estudos apontam para o fato que o jejum pode afetar o estado de humor, tanto de forma positiva quanto negativa, dependendo dos protocolos e espécie utilizados (BELL et al., 2001; FOND et al., 2013; LIU et al., 2012; LI et al., 2014; ZHANG et al., 2015). O presente trabalho estaria de acordo com os estudos que sugerem um efeito positivo do jejum no estado de humor, ou seja, um possível efeito benéfico do jejum na terapia da depressão. De acordo com Li et al. (2014), em camundongos, o jejum agudo (duração de 9h) apresentou um efeito semelhante aos antidepressivos, o qual seria decorrente de um aumento da fosforilação do CREB (elemento de resposta ao AMPc) no córtex frontal e hipocampo. O CREB, um fator de transcrição, quando ativado, pode levar a produção de várias proteínas envolvidas na terapia

antidepressiva, como por exemplo, o BDNF, sendo que a via CREB-BDNF já foi implicada como mediadora de outras terapias antidepressivas (LIU et al., 2012). Talvez, fosse possível que o jejum intermitente pudesse levar a uma ação similar, sendo benéfico no tratamento da depressão, porém outros estudos deverão ser realizados para se testar esta hipótese.

É fundamental ressaltar que se faz necessário confirmar se de fato o jejum intermitente teve um efeito direto no tempo de imobilidade, ou, se o efeito observado não seria uma consequência de um aumento da atividade locomotora, ou seja, ao invés do jejum intermitente ter uma ação semelhante aos antidepressivos, ele poderia ter uma ação semelhante aos estimulantes. No teste do nado forçado, além do comportamento passivo (imobilidade), comportamentos ativos também são analisados (nado, escalada e mergulho), sendo que o presente trabalho mostrou que houve um aumento do tempo escalada. Estudo de Vieira et al. (2008) sugere que alteração na frequência da escalada poderia ser preditivo para uma alteração da atividade motora, sendo que altos ou baixos níveis do comportamento de escalada estão positivamente correlacionados com a atividade locomotora no teste de campo aberto. Os resultados mostraram um aumento no tempo de duração, mas não na frequência de escalada, e assim, considerando o estudo de Vieira et al. (2008), os dados sugerem que o jejum intermitente teria apresentado provavelmente uma ação antidepressiva. Contudo, para se certificar se o jejum intermitente teria uma ação antidepressiva ou estimulante é necessário fazer o teste do campo aberto, que é o modelo experimental utilizado para o estudo da atividade locomotora. Apesar de, com os dados obtidos, não ser possível afirmar uma ação antidepressiva do jejum intermitente, os resultados sugerem que ele não teria uma ação depressogênica, o que pode ser confirmado com os resultados do splash test. No splash test a viscosidade da solução (sacarose borrifada no dorso no animal) faz com que os roedores iniciem o comportamento de autolimpeza (grooming), sendo que o tempo gasto para este comportamento serve como um índice de autocuidado e comportamento motivacional, ou seja, um aumento da latência (tempo ocioso entre a borrifação e o início do comportamento de autolimpeza) ou diminuição no tempo de grooming podem indicar falta de motivação/apatia, considerados como sintomas depressivos (YALCIN et al., 2005; D'AUDIFFRET et al., 2010). Os resultados deste estudo mostraram que o jejum intermitente (10 privações) levou a uma redução da latência, sem alterações na frequência ou duração no comportamento de autocuidado, portanto, não teria induzido a um quadro semelhante à depressão.

Ao considerar os diversos grupos, com 4, 8 10 ou 12 privações, apenas o jejum intermitente com 10 privações foi capaz de levar a alterações no comportamento do teste do nado forçado e splash test, o que está de acordo com estudo de Li et al. (2014), que mostrou que camundongos submetidos ao jejum intermitente apresentaram respostas comportamentais e fisiológicas diferentes de acordo com a duração do jejum intermitente, o que poderia explicar porque o tratamento com 10 privações, mas não com 4, 8 ou 12, mostrou alterações significativas nos testes comportamentais realizados.

Curiosamente, o jejum intermitente não foi capaz de reduzir o peso corporal dos animais, independente do número de privações (4, 8, 10 ou 12). Dados da literatura (AHMET et al., 2005; MAGER et al., 2006; LI et al., 2014) já mostraram que o jejum intermitente pode ou não levar a alterações do peso corporal, dependendo da duração do tratamento, assim como da frequência com a qual os episódios de jejum são realizados. Por exemplo, Li et al. (2014) mostraram que em um jejum intermitente de curta duração (13 dias com 3 episódios de jejum) os camundongos tiveram redução da massa corporal, porém a mesma retornou aos níveis semelhantes aos do controle no tratamento crônico (42 dias com 9 episódios de jejum). Comparando os 4 diferentes protocolos de jejum intermitente realizados (com 4, 8, 10 ou 12 privações) no presente estudo, apesar do jejum intermitente com 10 privações ter levado a alterações comportamentais, não houve diferença estatística entre estes tratamentos, talvez devido ao alto desvio (padrão da média) e pequeno número de animais para alguns dos grupos.

Em suma, tem-se que o jejum intermitente não foi capaz de reduzir o peso corporal, porém, dependendo da duração do tratamento (10 privações) foi possível observar alterações na resposta comportamental do teste do nado forçado e splash test, as quais sugerem que o jejum intermitente não teria um papel depressogênico.

## Capítulo 6

# Conclusão

Os resultados sugerem que o jejum intermitente (10 privações de alimento) não desencadeia um quadro semelhante à depressão. Ademais, o jejum poderia ter uma ação antidepressiva ou estimulante, sendo necessários mais estudos para se definir seu real papel.

# Referências Bibliográficas

- Ahmet, I.; Wan, R.; Mattson, M. P.; Lakatta, E. G. e Talan, M. (2005). Cardioprotection by intermittent fasting in rats. *Circulation*, 112(20):3115–3121.
- Bell, C.; Abrams, J. e Nutt, D. (2001). Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. *The British Journal of Psychiatry*, 178(5):399–405.
- Borsini, F.; Lecci, A.; Sessarego, A.; Frassine, R. e Meli, A. (1989). Discovery of antidepressant activity by forced swimming test may depend on pre-exposure of rats to a stressful situation. *Psychopharmacology*, 97(2):183–188.
- Cryan, J. F.; Page, M. E. e Lucki, I. (2005). Differential behavioral effects of the antidepressants reboxetine, fluoxetine, and moclobemide in a modified forced swim test following chronic treatment. *Psychopharmacology*, 182(3):335–344.
- d’Audiffret, A. C.; Frisbee, S. J.; Stapleton, P. A.; Goodwill, A. G.; Isingrini, E. e Frisbee, J. C. (2010). Depressive behavior and vascular dysfunction: a link between clinical depression and vascular disease? *Journal of applied physiology*, 108(5):1041–1051.
- Detke, M. J.; Johnson, J. e Lucki, I. (1997). Acute and chronic antidepressant drug treatment in the rat forced swimming test model of depression. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 5(2):107.
- Dougher, M. J. e Hackbert, L. (2003). Uma explicação analítico-comportamental da depressão e o relato de um caso utilizando procedimentos baseados na aceitação. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva*, 5(2):167–184.
- Fond, G.; Macgregor, A.; Leboyer, M. e Michalsen, A. (2013). Fasting in mood disorders: neurobiology and effectiveness. a review of the literature. *Psychiatry research*, 209(3):253–258.
- Herman, J. P.; Ostrander, M. M.; Mueller, N. K. e Figueiredo, H. (2005). Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(8):1201–1213.

- Johansson, B.; Halldner, L.; Dunwiddie, T. V.; Masino, S. A.; Poelchen, W.; Giménez-Llort, L.; Escorihuela, R. M.; Fernández-Teruel, A.; Wiesenfeld-Hallin, Z.; Xu, X.-J. et al. (2001). Hyperalgesia, anxiety, and decreased hypoxic neuroprotection in mice lacking the adenosine a1 receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(16):9407–9412.
- Kalueff, A. V. e Tuohimaa, P. (2004). Grooming analysis algorithm for neurobehavioural stress research. *Brain Research Protocols*, 13(3):151–158.
- Levay, E. A.; Tammer, A. H.; Penman, J.; Kent, S. e Paolini, A. G. (2010). Calorie restriction at increasing levels leads to augmented concentrations of corticosterone and decreasing concentrations of testosterone in rats. *Nutrition research*, 30(5):366–373.
- Li, B.; Zhao, J.; Lv, J.; Tang, F.; Sun, Z.; Wang, L.; Siwela, S. P.; Wang, Y.; Song, Y.; Manchishi, S. M. et al. (2014). Additive antidepressant-like effects of fasting with imipramine via modulation of 5-HT<sub>2</sub> receptors in the mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 48:199–206.
- Lino-de Oliveira, C.; De Lima, T. C. e de Pádua Carobrez, A. (2005). Structure of the rat behaviour in the forced swimming test. *Behavioural brain research*, 158(2):243–250.
- Liu, L.; Li, B.; Zhou, Y.; Wang, L.; Tang, F.; Shao, D.; Jiang, X.; Zhao, H.; Cui, R. e Li, Y. (2012). Antidepressant-like effect of fuzi total alkaloid on ovariectomized mice. *Journal of pharmacological sciences*, 120(4):280–287.
- Maas, J. W. (1975). Biogenic amines and depression: Biochemical and pharmacological separation of two types of depression. *Archives of General Psychiatry*, 32(11):1357–1361.
- Mager, D. E.; Wan, R.; Brown, M.; Cheng, A.; Wareski, P.; Abernethy, D. R. e Mattson, M. P. (2006). Caloric restriction and intermittent fasting alter spectral measures of heart rate and blood pressure variability in rats. *The FASEB Journal*, 20(6):631–637.
- Nadal-Vicens, M.; Chyung, J. e Turner, T. (2009). Farmacologia da neurotransmissão serotoninérgica e adrenérgica central. in. golan e et al. princípios de farmacologia: As bases fisiopatológicas da farmacoterapia.
- Overstreet, D. H.; Keeney, A. e Hogg, S. (2004). Antidepressant effects of citalopram and crf receptor antagonist cp-154,526 in a rat model of depression. *European journal of pharmacology*, 492(2-3):195–201.
- Schildkraut, J. J. (1969). Neuropsychopharmacology and the affective disorders. *New England Journal of Medicine*, 281(4):197–201.
- Stahl, S. M. (2017). Psicofarmacologia: Bases neurocientíficas e aplicações práticas. 4<sup>a</sup>. reimpr.) Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

- Takao, K.; Nagatani, T.; Kitamura, Y. e Yamawaki, S. (1997). Effects of corticosterone on 5-ht1a and 5-ht2 receptor binding and on the receptor-mediated behavioral responses of rats. *European journal of pharmacology*, 333(2-3):123–128.
- Takeda, H.; Tsuji, M.; Yamada, T.; Masuya, J.; Matsushita, K.; Tahara, M.; Iimori, M. e Matsumiya, T. (2006). Caffeic acid attenuates the decrease in cortical bdnf mrna expression induced by exposure to forced swimming stress in mice. *European journal of pharmacology*, 534(1-3):115–121.
- Vieira, C.; De Lima, T. C.; de Pádua Carobrez, A. e Lino-de Oliveira, C. (2008). Frequency of climbing behavior as a predictor of altered motor activity in rat forced swimming test. *Neuroscience letters*, 445(2):170–173.
- Yalcin, I.; Aksu, F. e Belzung, C. (2005). Effects of desipramine and tramadol in a chronic mild stress model in mice are altered by yohimbine but not by pindolol. *European journal of pharmacology*, 514(2-3):165–174.
- Zhang, L.-N.; Mitchell, S. E.; Hambly, C.; Morgan, D. G.; Clapham, J. C. e Speakman, J. R. (2012). Physiological and behavioral responses to intermittent starvation in c57bl/6j mice. *Physiology & behavior*, 105(2):376–387.
- Zhang, Y.; Liu, C.; Zhao, Y.; Zhang, X.; Li, B. e Cui, R. (2015). The effects of calorie restriction in depression and potential mechanisms. *Current neuropharmacology*, 13(4):536–542.

## CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Estresse decorrente de privações ingestivas e o desenvolvimento de um quadro semelhante a depressão e ansiedade em ratos Wistar", protocolada sob o CEUA nº 3553150620 (ID 000437), sob a responsabilidade de **Lisandra Brandino de Oliveira** e equipe; *Mayra Aparecida dos Santos Portes; Ana Flávia Gomes da Cruz; Bruna Mirena de Miranda* - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Ouro Preto (CEUA/UFOP) na reunião de 21/08/2020.

We certify that the proposal "Stress due to ingestive deprivation and the development of a depression and anxiety -like condition in Wistar rats", utilizing 121 Heterogenics rats (121 males), protocol number CEUA 3553150620 (ID 000437), under the responsibility of **Lisandra Brandino de Oliveira** and team; *Mayra Aparecida dos Santos Portes; Ana Flávia Gomes da Cruz; Bruna Mirena de Miranda* - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Ouro Preto Federal University (CEUA/UFOP) in the meeting of 08/21/2020.

Finalidade da Proposta: [Pesquisa \(Acadêmica\) e Treinamento](#)

Vigência da Proposta: de [09/2020](#) a [12/2021](#)

Área: [Ciências Biológicas](#)

Origem: [Centro de Ciência Animal](#)

Espécie: [Ratos heterogênicos](#)

sexo: [Machos](#)

idade: [50 a 65 dias](#)

N: [121](#)

Linhagem: [Wistar](#)

Peso: [100 a 150 g](#)

Local do experimento: Todos os experimentos serão realizados n Centro de Ciência Animal, CCA da UFOP.

Ouro Preto, 01 de setembro de 2021



Profa. Dra. Paula Melo de Abreu Vieira  
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal de Ouro Preto



Prof. Dr. Leonardo Máximo Cardoso  
Vice-Coodenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal de Ouro Preto



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO  
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS**

Campus Universitário - Morro do Cruzeiro – ICEB-II, Sala 29  
35400-000 - Ouro Preto - MG - Brasil  
Fone (31) 3559-1368 Fax: (31) 3559-1370  
Email: [ceua@propp.ufop.br](mailto:ceua@propp.ufop.br)



**OFÍCIO CEUA Nº. 088/2017, de 27 de junho de 2017**

**Ilustríssimo(a) Senhor(a)**

**Professor(a) Doutor(a) Lisandra Brandino de Oliveira**

**DECBI/UFOP**

Senhor(a) Pesquisador(a),

Estamos enviando o certificado de aprovação do protocolo nº. **2017/17**, intitulado **“Papel da angiotensina II no modelo experimental de depressão em ratos Wistar.”**.

2. Atendendo ao art. 6º, IX, da Resolução Normativa CONCEA nº 1, de 09.07.2010, solicitamos que encaminhe a CEUA/UFOP o relatório final do projeto, após executá-lo, conforme modelo do *site* da CEUA.

Atenciosamente,

**Prof.ª Dr.ª Paula Melo de Abreu Vieira**

**Coordenadora da CEUA/UFOP.**



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO  
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

Campus Universitário - Morro do Cruzeiro – ICEB-II, Sala 29  
35400-000 - Ouro Preto - MG - Brasil  
Fone (31) 3559-1368 Fax: (31) 3559-1370  
Email: [ceua@propp.ufop.br](mailto:ceua@propp.ufop.br)



**CERTIFICADO**

Certificamos que o protocolo do projeto com uso de animais nº. **2017/17**, intitulado “**Papel da angiotensina II no modelo experimental de depressão em ratos Wistar.**”, que tem como responsável o/a **Prof(a). Dr(a). Lisandra Brandino de Oliveira**, foi **APROVADO** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFOP – CEUA/UFOP, de acordo com tabela abaixo:

Dados dos Animais Aprovados				
Espécie/linhagem	N.º de Animais	Idade	Sexo	Procedência
<b><i>Rattus norvegicus/Wistar</i></b>	<b>242</b>	3 meses	macho	CCA

Restrição de dieta: ( ) sim ( x ) não

Especificar a dieta:

**Este Certificado expira em: 01/07/2021**

Ouro Preto, 27 de junho de 2017.

**Prof.ª Dr.ª Paula Melo de Abreu Vieira**  
**Coordenadora da CEUA/UFOP.**