

## **Efeito comportamental em modelos experimentais de depressão por microinjeções do peptídeo liberador de gastrina via intra *nucleus accumbens***

*Behavioral effect in experimental models of depression by gastrin releasing peptide microinjection via intra nucleus accumbens*

*Efecto conductual en modelos experimentales de depresión mediante microinyección de péptidos liberadores de gastrina a través del núcleo accumbens*

Rodrigo de Almeida  - <https://orcid.org/0000-0002-0699-7871>

Jorge Henna Neto - <https://orcid.org/0000-0003-4382-4299>

Eduardo Ernani Piazza da Silva - <https://orcid.org/0000-0001-6161-3597>

### **RESUMO:**

**Introdução:** O Transtorno Depressivo Maior é uma condição médica comum na população, que pode atingir não somente a capacidade mental, mas também a capacidade física, causando inclusive incapacidade laboral. A sua causa ainda permanece desconhecida, apesar de algumas teorias terem ganhado espaço, como as hipóteses da neurogênese e da neuroplasticidade, que surgiram num contexto onde a clássica hipótese das monoaminas já não explica todos os casos. Nesse contexto, uma forte associação entre a hiperatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, bem como dos hormônios do trato gastrointestinal, foram destacados em estudos, levantando a hipótese de a depressão ter fatores metabólicos associados, levando inclusive a caracterização de doença metabólica segundo alguns autores. **Objetivos:** Desta forma, o presente estudo busca analisar o efeito comportamental do hormônio do trato gastrointestinal GRP tendo em vista as evidências presentes sobre a possível relação deste com a fisiopatologia da depressão. **Método:** Foram selecionados 20 camundongos Swiss para realização do procedimento da derrota social, análise com teste do nado forçado e intervenção com Fluoxetina no

controle e GRP no experimental. **Resultados:** O estresse de derrota social aumentou o tempo de imobilidade no teste do nado forçado em 13 segundos nos camundongos submissos, a injeção de GRP reduziu o tempo de imobilidade com uma diferença de 78 segundos para o grupo controle tratado com Fluoxetina. **Conclusão:** Assim, o GRP, comparado aos outros hormônios estudados na depressão apresentou efeito positivo no quadro depressivo e possível terapia para seu tratamento.

**Palavras-chave:** Transtorno Depressivo Maior; Depressão; GRP.

---

**ABSTRACT:**

**Introduction:** Major Depressive Disorder is a common medical condition in the population, which can affect not only mental capacity, but also physical capacity, even causing incapacity for work. Its cause is still unknown, although some theories are gaining ground, such as the neurogenesis hypotheses as well as the neuroplasticity hypothesis, which emerged in a context where the classic monoamine hypothesis no longer explains all cases. In this context, a strong association between hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis as well as gastroin-testinal tract hormones was highlighted in studies raising the hypothesis that depression has associated metabolic factors, even leading to the characterization of metabolic disease according to some authors. **Objective:** Thus, the present study seeks to analyze the behavioral effect of the gastrointestinal tract hormone GRP in view of the present evidence on its possible relationship with the patho-physiology of depression. **Methods:** Twenty Swiss mice were selected to perform the social defeat procedure, analysis with forced swimming test and intervention with Fluoxetine in the control and GRP in the experimental. **Results:** Social defeat stress increased the immobility time in the forced swim test by 13 seconds in the submissive mice, the GRP injection reduced the immobility time with a difference of 78 seconds for the control group treated with Fluoxetine. **Conclusion:** Thus, GRP, compared to other hormones studied in depression, had a positive effect on depression and a possible therapy for its treatment.

**Keywords:** Major Depressive Disorder; Depression; GRP

## RESUMEN:

**Introducción:** El Trastorno Depresivo Mayor es una condición médica común en la población, que puede afectar no solo la capacidad mental, sino también la física, llegando incluso a causar incapacidad para el trabajo. Su causa aún se desconoce, aunque van ganando terreno algunas teorías, como las hipótesis de la neurogénesis y la hipótesis de la neuroplasticidad, que surgieron en un contexto donde la hipótesis clásica de las monoaminas ya no explica todos los casos. En este contexto, se destacó una fuerte asociación entre la hiperactividad del eje hipotalámico-pituitario-adrenal y las hormonas del tracto gastroin-testinal en estudios que plantean la hipótesis de que la depresión tiene factores metabólicos asociados, llegando incluso a caracterizar la enfermedad metabólica según a algunos autores. **Objetivo:** De esta manera, el presente estudio busca analizar el efecto conductual de la hormona GRP del tracto gastrointestinal a la vista de la evidencia actual sobre su posible relación con la fisiopatología de la depresión. **Métodos:** Se seleccionaron veinte ratones suizos para realizar el procedimiento de derrota social, análisis con prueba de nado forzado e intervención con Fluoxetina en el control y GRP en el experimental. **Resultados:** El estrés por derrota social aumentó el tiempo de inmovilidad en la prueba de nado forzado en 13 segundos en los ratones sumisos, la inyección de GRP redujo el tiempo de inmovilidad con una diferencia de 78 segundos para el grupo de control tratado con fluoxetina. **Conclusión:** Así, el GRP, en comparación con otras hormonas estudiadas en la depresión, tuvo un efecto positivo sobre la depresión y una posible terapia para su tratamiento.

**Palabras clave:** Trastorno Depresivo Mayor; Depresión; GRP

---

**Como citar:** Almeida R, Henna J, Piazza E. - Efeito comportamental em modelos experimentais de depressão por microinjeções do peptídeo liberador de gastrina via intra *nucleus accumbens*. Debates em Psiquiatria, Rio de Janeiro, 2021; 11:1-26.

<https://doi.org/10.25118/2763-9037.2021.v11.221>

**Conflito de interesses:** declaram não haver

**Fonte de financiamento:** declaram não haver

**Parecer CEP:** Parecer CEUA/PUC-SP (Uso de Animais): Protocolo nº 2019/111.

**Recebido em:** 18/10/2021

**Aprovado em:** 02/12/2021

**Publicado em:** 03/12/2021

---

## Introdução

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição médica comum na população, que pode atingir, não somente a capacidade mental, mas, também, a capacidade física, causando, inclusive, incapacidade laboral. A World Health Organization (WHO) traz em seu estudo que TDM é um dos mais prevalentes transtornos mentais, atingindo mais de 322 milhões de pessoas no mundo, equivalente a 4,4% da população mundial [1].

Embora historicamente a depressão tenha associação com disfunções da serotonina (5-HT) e circuitos contendo norepinefrina, pesquisas mais recentes utilizando neuroimagem, métodos farmacológicos e eletrofisiológicos em humanos e modelos animais de depressão, forneceram suporte para a presença de disfunções do sistema de dopamina. Desse modo, concluiu-se que a depressão e a anedonia demonstraram estar associadas a uma resposta estriada reduzida do sistema de recompensa [1].

Não obstante, há estudos que, também, associam a depressão ao estresse. O estresse agudo pode ser adaptativo, o estresse crônico pode ser biologicamente prejudicial, fazendo-se um fator relevante no

desenvolvimento da depressão. O estresse promove adaptações centrais e periféricas em sistemas corporais via eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), que se alimenta no cérebro através de liberação de corticosteróides.

Em estudo experimental com roedores, o estresse repetido a partir da estimulação de estruturas excitatórias do prosencéfalo incluindo o hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal, entre outras regiões que medeiam a memória emocional e ansiedade, resultou em déficits dramáticos na sinalização excitadora local e eferente para regiões de integração, como o núcleo *accumbens* [2]. Inclusive, o núcleo *accumbens* é a entrada excitatória que desencadeia, emocionalmente, comportamentos motivados através de laços talâmicos corticostriais dentro dos gânglios basais, sendo que, eventualmente, conduz o estriado dorsolateral para facilitar os comportamentos relacionados à ação [3].

Além disso, a dopamina é um importante neurotransmissor do núcleo *accumbens*. Nos modelos animais de depressão, o sistema de dopamina é "downregulated", medido por uma diminuição no número de neurônios do sistema de dopamina que disparam espontaneamente. Esta diminuição se deve a hiperatividade da sub-região infra límbica, dirigindo atividade na via inibidora da amígdala basolateral-ventral *pallidum* enquanto atenua a excitação através do *subiculum* ventral do hipocampo, *nucleus accumbens* e ventral *pallidum* [3].

Apesar da visão da depressão como uma doença psiquiátrica clássica, múltiplas evidências apontam para a doença com um forte fator metabólico associado. Segundo estudo, uma em cada três crianças nos Estados Unidos da América (EUA) vão desenvolver diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) durante

a suas vidas [4]. A prevalência no Brasil chega a ser de 7,5%, sendo que cerca de 50% da população diabética desconhece ter a doença [5].

Dessa forma, juntando essas informações com o fato de que a depressão é altamente associada, não somente a DM2, como, também, a obesidade e síndrome metabólica tem-se uma relação alarmante. Em um estudo realizado ainda nos EUA, sintomas depressivos foram documentados em 12,8-29% dos homens e 23,8-30,5% das mulheres com DM2 recém diagnosticada [6].

O estresse crônico parece estar relacionado com toda a cascata de eventos responsável pelo desenvolvimento da depressão bem como as demais consequências sistêmicas da hiperativação do eixo HPA, que levariam a desregulação do sistema nervoso autônomo (SNA). Com isso, tem-se um envolvimento sistêmico da doença, podendo ter consequências diretas e indiretas como cardiovasculares, renais, do sistema nervoso central, sistema imunológico e do trato gastrointestinal (TGI) [7, 8]. Nesse contexto, foi levantada a hipótese sobre o efeito humoral dos hormônios gastrointestinais dentro do quadro depressivo.

Em modelos de estresse crônico utilizando protocolo de derrota social foi demonstrada elevação dos níveis séricos de grelina pela ativação do SNA, sendo essa uma resposta adaptativa, uma vez que os níveis elevados de grelina resultaram em alterações comportamentais ansiolíticas e antidepressivas [9].

O fator de crescimento semelhante a insulina IGF-1 tem sido relacionado, também, pelo seu efeito regulador positivo sobre a neurogênese

hipocampal [10], tendo ainda efeitos antidepressivos [11, 12]. A colecistoquinina (CCK) também se eleva em resposta ao estresse crônico provocado por meio do protocolo de derrota social [13]. A inibição dos receptores de CCK também demonstraram efeitos antidepressivos associados a reversão do eixo HPA em camundongos [3, 14-16].

O peptídeo liberador de gastrina (GRP) também se apresenta promissor para o tratamento da depressão, pois estudos descrevem ampla presença de receptores do GRP (GRPRs) no SNC em locais como bulbo olfatório, amígdala central, hipocampo dorsal e núcleo *accumbens* [17], cuja sua expressão alterada pode estar relacionada com doenças psiquiátricas relacionadas ao stress como a depressão [18, 19]. Estudos farmacológicos e genéticos em roedores demonstraram que o GRP em áreas como o hipocampo e amígdala estão envolvidos na plasticidade sináptica além de estar relacionado com comportamento depressivo, ansiedade e estresse [20-23].

O objetivo desse estudo é identificar os resultados da aplicação farmacológica da proteína GRP em modelos experimentais com depressão.

## **Metodologia**

### **Animais**

Foram selecionados 20 camundongos machos Swiss Webster adultos de 40 dias [24, 25], provenientes do biotério da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da PUC- SP (FCMS, PUC/SP). Foram acondicionados em gaiolas contendo até 5 animais cada, mantidas em ambiente de temperatura controlada ( $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) e expostos a luz por um período diário de 12



horas (7:00 - 19:00h). Os animais terão acesso *ad libitum* a ração comercial.

Após a chegada, os animais foram aclimatados durante 1 semana antes do uso em procedimentos experimentais. Os animais foram introduzidos na sala do experimento pelo menos 1 h antes dos testes comportamentais.

O presente Projeto de IC foi submetido para avaliação Comissão de Ética em Pesquisa no Uso de Animais (CEUA) da FCMS-PUC/SP, nº2019/111.

### **Grupos**

Os animais foram divididos em 2 grupos, descritos a seguir conforme a tabela de procedimentos posterior:

Grupo A: Grupo adulto de controle com tratamento via Fluoxetina.

Grupo B: Grupo adulto experimental com tratamento via GRP.

### **Teste do Tubo**

O Teste do Tubo foi realizado a partir de um tubo feito de material transparente, consistindo em, aproximadamente, 3cm de diâmetro e 30cm de comprimento. O procedimento é dividido em três etapas, sendo as duas primeiras de adaptação do camundongo Swiss Webster ao tubo e, a última etapa, o teste entre os camundongos.

### **Habitação:**

Consiste em habituar os camundongos com os tubos, evitando eventos de ansiedade e estresse. Assim, o tubo é colocado na gaiola, por alguns minutos com cada camundongo, 3 dias antes do início do teste em si.



**Treinamento:**

Objetiva a familiarização dos camundongos com o teste, principalmente o evento de caminhar durante o tubo até seu fim. Desse modo, pode começar a ser realizado 2 dias antes do começo dos testes, durante 10 minutos por camundongo.

**Teste do Tubo:**

É feito com pares de camundongos por pelo menos 4 dias, cada teste do tubo deve durar até 2 minutos, devendo ser interrompido após esse tempo. Após a sua realização, cada camundongo deve voltar para a sua gaiola por pelo menos 2 minutos antes de realizar outro teste, reduzindo os efeitos de derrota e vitória no teste anterior. Tal teste deve ser feito com os camundongos da mesma gaiola de forma randomizada e realizar uma classificação após o tempo de teste estipulado, maior ou igual a 4 dias.

**Protocolo de estresse de derrota social**

Conforme protocolo já existente [24-27], cada camundongo Swiss Webster macho dominante foi colocado em uma gaiola sozinho com comida e água *ad libitum*. Após um período de 10 dias, foi colocado um dos machos submissos, selecionados no Teste do tubo, com contato físico com o camundongo dominante durante 10 minutos. Os movimentos foram monitorados e contabilizado o número de ataques ocorridos nesse ínterim ao total de 10 dias de teste.

**Procedimentos cirúrgicos**

No dia do experimento os animais foram submetidos a sedação com Ketamina base - 50mg/ml (KetalarR- Cristalia do Brasil) numa dose de

aproximadamente 4 mg/kg, por via intramuscular, associada a Xilazina 10mg/ml (CoopazineR- CoopersBrasil Ltda.) numa dose de 0,04 mg/kg, também por via intramuscular aplicado na musculatura lateral da coxa com seringa de insulina e agulha 20G. Essas drogas associadas provocam um efeito sedativo que dura em torno de 1 hora, tempo suficiente para realização da cirurgia.

Os animais foram implantados estereotaxicamente. O crânio foi exposto e um buraco de trepanação foi feito com broca dental salina refrigerada com cânulas de guia de aço inoxidável bilaterais de calibre 21 posicionadas acima da NAcc medial posterior (AP +1,4 mm, ML 0,6 mm do bregma e DV -4,7/-4,2 da superfície do crânio), conforme coordenadas pré-estabelecidas [28-30]. Foram utilizados três parafusos de aço inoxidável e cimento dental para ancorar a cânula no crânio.

O escalpo foi suturado e lidocaína gel foi aplicada na ferida de todos os grupos. Os animais foram então removidos do quadro estereotáxico e retornaram às suas respectivas gaiolas para se recuperarem da anestesia, foi feita a antisepsia crânio do animal com álcool a 70% e isolado por campo estéril fenestrado. Os materiais utilizados no procedimento são todos esterilizados em sistema de autoclave.

Os animais foram recuperados durante oito dias e receberam parto acetaminofeno (50 mg/kg) retal durante os quatro primeiros dias, durante os quais foram alojados individualmente, manipulados e aclimatados ao procedimento de injeção.

As doses utilizadas de solução salina e GRP tem como base o estudo de James Flood e John Morley [21], que estudaram os efeitos dos hormônios gastrointestinais na memória e a neurofisiologia resultante após a sua liberação. Além disso, eles analisaram a quantidade de GRP necessária para ter efeito na retenção e estimulação da memória de modelos experimentais.

### **Infusão intracerebral de solução salina**

Foi infundida 2[micro]l de solução salina a 0,9%, conforme estudo [21].

### **Infusão intracerebral de GRP**

Foi infundido GRP numa dose 2,5[micro]g diluídos numa solução salina de 2[micro]l a 0,9%, conforme estudo [21].

### **Tratamento antidepressivo comprovado**

O tratamento foi feito conforme estudo prévio (24), foi administrada fluoxetina com dose de 20mg/kg por via intraperitoneal por 28 dias.

### **Teste do nado forçado (TNF)**

O TNF foi feito conforme protocolo já pré-estabelecido para modelos experimentais de depressão que consiste na submissão dos animais a uma sessão de nado forçado de 6 minutos de duração, divididas entre pré-teste (primeiros 2 minutos) e teste (últimos 4 minutos). Para a realização do nado, os animais foram colocados individualmente em um cilindro (altura=50cm; diâmetro=25cm) contendo 30cm de água na temperatura de 25°C ± 1° de onde não conseguiam escapar e nem se apoiar no fundo do cilindro. O aumento do tempo de imobilidade, em relação ao grupo controle, foi interpretado como comportamento depressivo [23].

A análise comportamental foi feita por meio do *software Behavioural Monitoring Tool*, [31] um programa *open source*, o qual é usado para monitorização do comportamento de modelos experimentais por meio de uma câmera.

Os resultados foram analisados e classificados conforme o comportamento de: **(1)** Imobilidade - em que o animal fica parado, sem deslocamento do corpo pela água. Pode realizar movimentos leves necessários para manter a cabeça fora da água; **(2)** Nado - o animal realiza movimentos rápidos com as patas dianteiras horizontalmente, se deslocando ou não pelo cilindro; **(3)** Escalada - o animal realiza movimentos rápidos com as patas dianteiras se deslocando verticalmente pelo cilindro; **(4)** Mergulho - o animal mergulha, permanecendo com o corpo totalmente submerso.

### **Cronograma dos procedimentos**

Os procedimentos foram realizados em 49 dias sendo o primeiro dia "D1" e o último dia "D49", a seguir:

D1 – D10: Condicionamento operante, Teste do Tubo, Aclimatamento;

D11-D20: Teste do nado forçado 1, Protocolo de estresse de derrota social, Teste do nado forçado 2;

D21: Procedimentos cirúrgicos;

D22-D49: Teste do nado forçado 3, Tratamento com fluoxetina (grupo controle).

### **Resultados**

#### **Seleção dos dominantes**

Os 20 camundongos Swiss adultos machos estavam alojados em 4 gaiolas

com 5 animais em cada uma. Foi realizado o Teste do Tubo, seguindo todos as etapas do protocolo, em duas etapas. Na primeira, o teste foi feito com os animais habitados em cada gaiola em busca dos 2 camundongos mais dominantes em cada uma, sendo encontrados 8 camundongos ao final dessa etapa. Posteriormente, novo teste foi realizado com os camundongos selecionados para estabelecer uma hierarquia de dominância entre os camundongos.

Os 4 camundongos mais dominantes foram aclimatados nas 4 gaiolas por 10 dias individualmente com serragem e alimentação e hidratação *ad libitum*; por outro lado, os restantes ficaram alojados juntos em outras 4 gaiolas menores com 4 animais em cada compartimento, com as mesmas condições que os camundongos dominantes.

### **Teste do Nado Forçado 1**

Foi realizado um teste inicial do Nado Forçado antes da realização do Protocolo de Estresse social, seguindo a metodologia. Nesse teste, cada camundongo foi monitorado individualmente e as informações tabeladas no Kinoscope. A média de tempo de Imobilidade foi de 136,049 segundos (112,406 - 153,883) foi maior que as outras ações dos camundongos no decorrer do teste (Gráfico 1), sendo que o tempo estudado foram os 4 minutos finais, sendo após os 2 minutos iniciais de adaptação dos animais ao procedimento. Durante o estudo, foram identificados, além da Imobilidade, outras ações de Escalada, com média de 36,925 segundos (7,092 - 69,367) e a Natação, com média de 67,025 segundos ( 22,250 - 86,932).

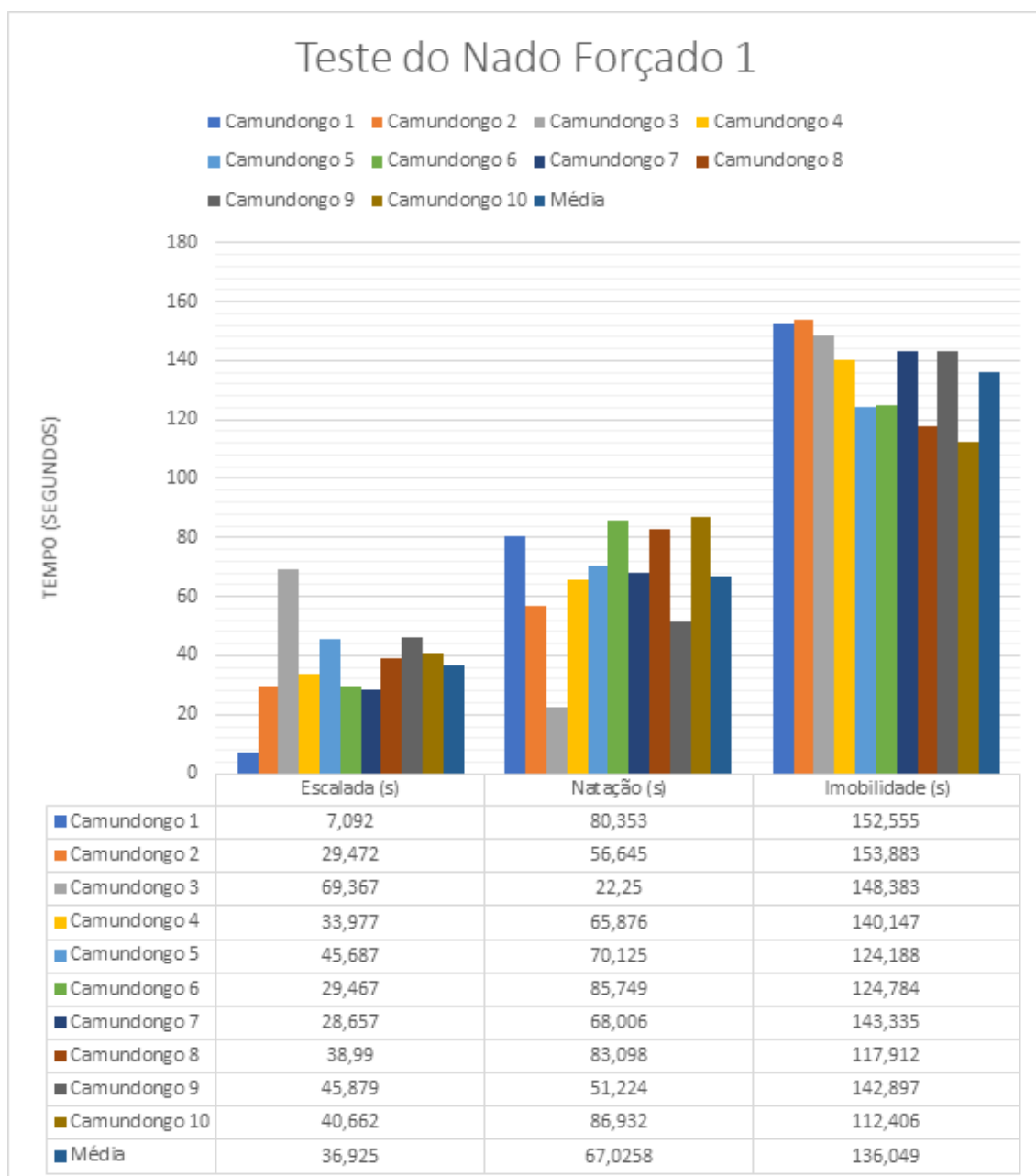


Gráfico 1. Primeiro Teste do Nado Forçado.

### Estresse Social dos Camundongos Swiss Submissos

Os camundongos submissos foram enumerados de 1 até 16 para a realização do Teste do Estresse Social, sendo calculado a média de ataques sofridos durante o período de 10 dias. A média de ataques recebidos foi de 10,375 de cada camundongo ao longo dos 10 dias de Protocolo.

### Teste do Nado Forçado 2

O segundo Teste do Nado Forçado foi realizado após o Protocolo de Estresse Social. Nesse teste, cada camundongo também foi monitorado individualmente e as informações tabeladas no Kinoscope. A média de

tempo de Imobilidade foi de 149,8428 segundos (131,134- 179,485), sendo essa maior que as outras ações dos camundongos no decorrer do teste (Gráfico 2), o tempo estudado foram os 4 minutos, havendo 2 minutos iniciais de adaptação dos animais ao procedimento. Durante o estudo, foram identificados, além da Imobilidade, outras ações de Escalada, com média de 63,9551 segundos (30,775 – 88,332) e a Natação, com média de 26,2021 segundos (4,063- 62,378).

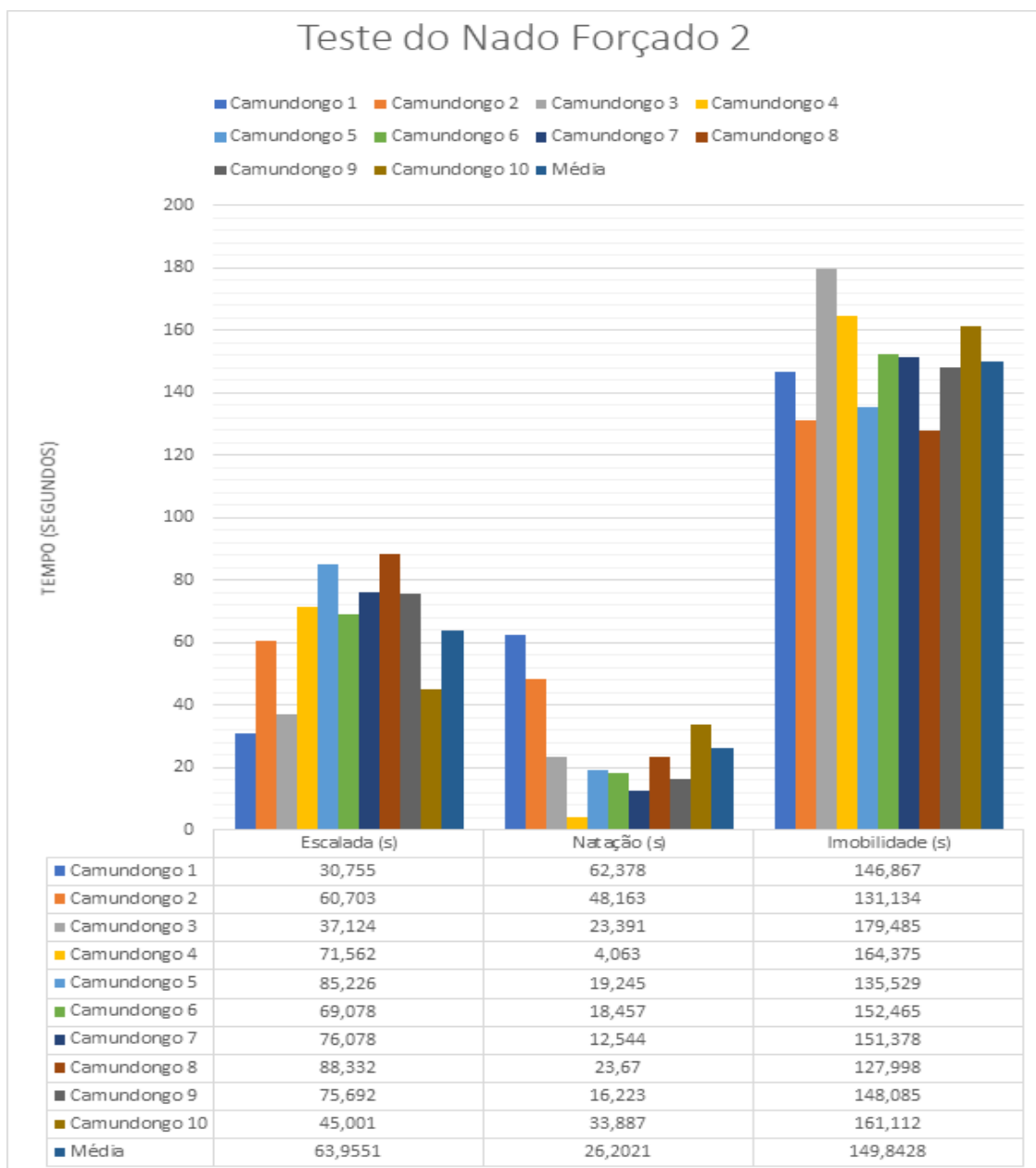


Gráfico 2. Segundo Teste do Nado Forçado, pré-operação.

### Procedimento Neurocirúrgico

Foram realizados 12 procedimentos neurocirúrgicos, usando à sutura lambdóide como guia para à craniotomia e manuseio do estereotáxímetro para inoculação do GRP (Figura 1). Em todos os camundongos foram



encontrados essa sutura bem delimitada e de fácil localização após exposição do crânio.

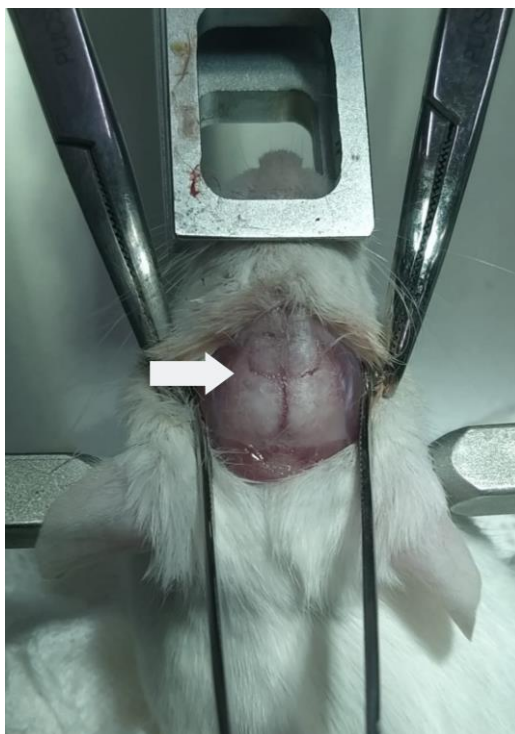


Figura 1. Vista do crânio superior do camundongo após secção cirúrgica e exposição da sutura lambdóide (seta) para craniotomia e injeção de GRP.

### **Teste do Nado Forçado 3 - Grupo Experimental**

O terceiro Teste do Nado Forçado foi realizado após o procedimento neurocirúrgico. Nesse teste, cada camundongo também foi monitorado individualmente e as informações tabeladas no Kinoscope. A média de tempo de Imobilidade foi de 63,198 segundos (56,981- 69,415), o tempo estudado foram os 4 minutos, havendo 2 minutos iniciais de adaptação dos animais ao procedimento. Durante o estudo, foram identificados, além da Imobilidade, outras ações de Escalada, com média de 110,112 segundos (89,021 – 131,204) e a Natação, com média de 66,689 segundos (39,381- 93,998).

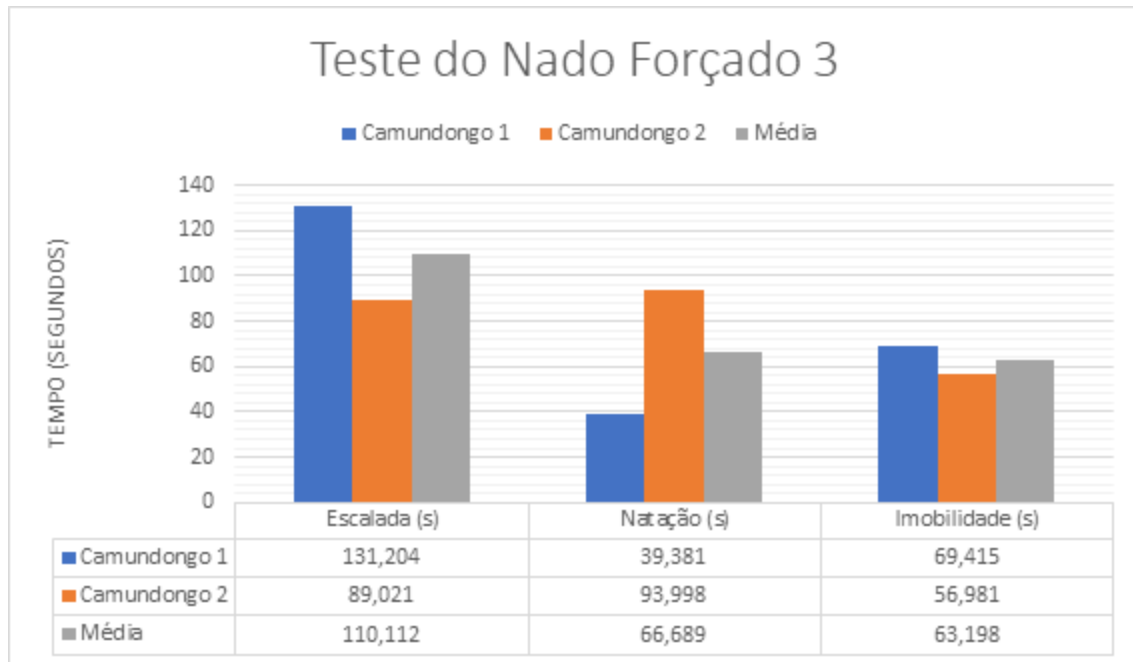


Gráfico 3. Terceiro Teste do Nado Forçado, pós- operação e injeção de GRP via *nucleus accumbens*.

### Teste do Nado Forçado 4 - Grupo Controle

O quarto Teste do Nado Forçado foi realizado após a injeção de Fluoxetina no grupo controle. Nesse teste, cada camundongo também foi monitorado individualmente e as informações tabeladas no Kinoscope. A média de tempo de Imobilidade foi de 142,3025 segundos (134,884- 154,236), o tempo estudado foram os 4 minutos, havendo 2 minutos iniciais de adaptação dos animais ao procedimento. Durante o estudo, foram identificados, além da Imobilidade, outras ações de Escalada, com média de 59,999 segundos (50,703 - 76,205) e a Nataação, com média de 38,6985 segundos (28,911- 54,087).

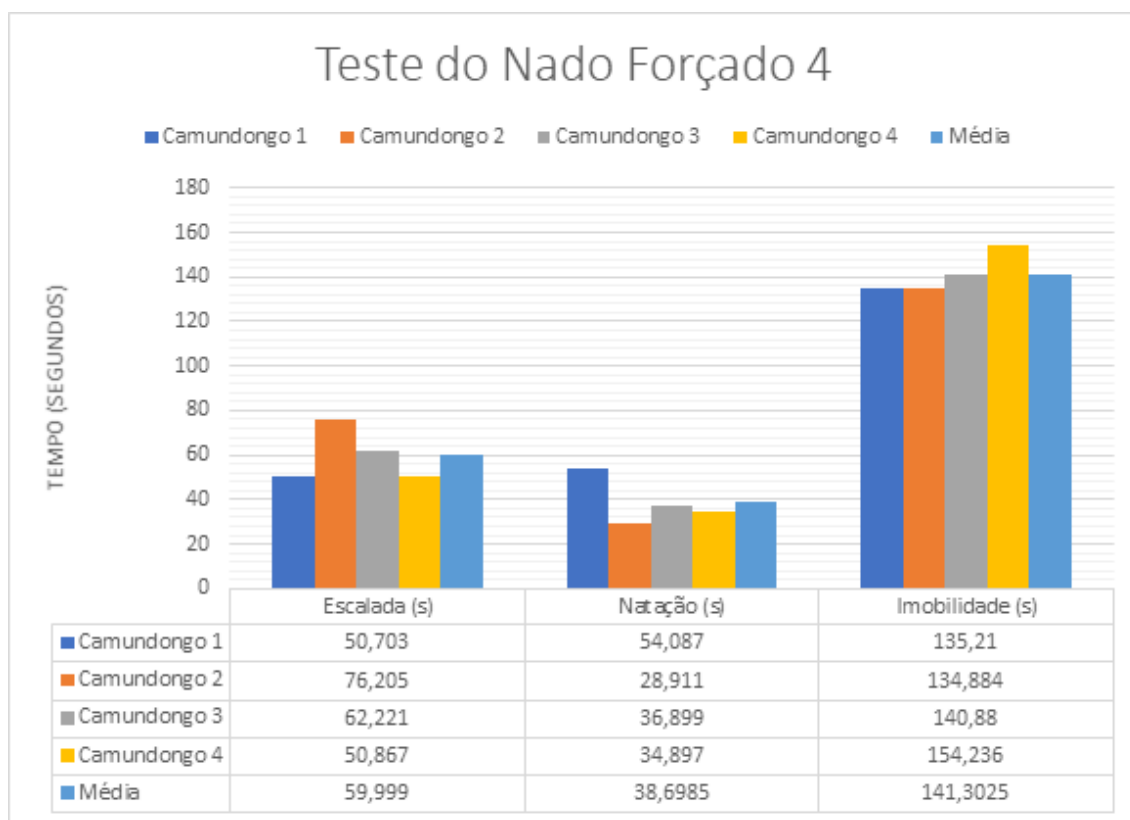


Gráfico 4. Quarto Teste do Nado Forçado, após a injeção de Fluoxetina

## Discussão

Na análise desse estudo, foram encontrados resultados com impacto positivo no transtorno depressivo dos camundongos, mesmo em relação ao grupo controle. As literaturas mais recentes mostram que os receptores de GRP (GRPR) estão aumentados nas áreas do hipotálamo em situações de estresse e depressão, ainda sem precisão sobre o real efeito do GRP nesses receptores e os efeitos de neuroplasticidade no quadro depressivo [32].

Em relação aos outros hormônios estudados, o hormônio GRP apresentou efeitos positivos sobre o comportamento depressivo. Junto a ele está o Neuropeptídeo Y com sua ação no hipocampo e hipotálamo, que tem sua relação com a resiliência ao estresse e comportamento afetivo, reduzindo seu efeito em situação de depressão; ademais, o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) também está reduzido na depressão e melhorou a anedonia induzida por estresse em ratos. Por outro lado, hormônios como Substância P, CCK, Galanina e TRH possuem efeito depressivo e ação aumentada em quadros de estresse e depressão [33-38].

Os resultados desse estudo foram condizentes com a literatura, o que por sua vez dá mais indícios para que haja novos estudos relacionando

hormônios do trato gastrointestinal com distúrbios psiquiátricos. Assim, a aplicação em modelos de depressão é um passo importante para a fase clínica que possa vir a ser estabelecida futuramente.

O protocolo de derrota social utilizado aumentou em 13 segundos o tempo médio do nado forçado, conforme o esperado, tendo em consideração à análise de 4 minutos finais do TNF. Outros estudos obtiveram aumento de maior de tempo em testes mais longos, o que condiz com os resultados desse estudo [38]. Após o protocolo, o grupo dos animais operados teve uma melhora de 63 segundos no teste do nado forçado, o que demonstrou uma variação de 78 segundos em relação ao grupo controle tratado com fluoxetina.

Com isso, é possível inferir que, apesar do número baixo de animais operados, o GRP pode ter um papel importante no circuito de Papez, responsável pelo processamento cerebral do comportamento, onde o Núcleo *Accumbens* possui bastante relevância. [39, 40] Atrelado a isso, uma vez que esse tema está começando a ser elucidado geneticamente e patologicamente nos tempos atuais, outra relação em hipótese é que o GRPR está aumentado em áreas de estresse no sistema límbico e circuito de Papez. [41] Tal projeto realizado obteve resultados positivos em modelos Webster de depressão por meio da Derrota Social, promovendo uma etapa seguinte de estudos *in vitro* atuais; [41] o que arcabouça mais a relação do GRP com a depressão, uma vez que já é possível ver efeitos terapêuticos na prática pré-clínica do tema.

Um viés deste estudo, que deve ser considerado, foi o baixo número de camundongos Swiss no grupo experimental devido a mortes durante a anestesia pré-neurocirurgia (N=2). Embora seguindo protocolos já estabelecidos sobre a quantidade de cada anestésico a ser injetado, houve camundongos que necessitavam de doses maiores para sedação, não havendo outro parâmetro para não quantificar a dose de anestésico arbitrariamente. Assim, houve perda de uma parte do grupo experimental.

## Conclusão

Em geral, este estudo confirmou a relação do hormônio GRP com o *Nucleus Accumbens* e melhora em quadros depressivos. Além disso, há amostras experimentais da interação do GRP com a melhora do comportamento e imobilidade de camundongos Swiss. Assim, os resultados obtidos destacam o envolvimento do GRP como novo alvo biológico a ser estudado para terapia contra a depressão.

## Referências

1. Belujon P, Grace AA. Dopamine system dysregulation in major depressive disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(12):1036-46. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx056> - PMID:29106542 - PMCID:PMC5716179
2. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: Implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*. 2008;213(1-2):93-118. <https://doi.org/10.1007/s00429-008-0189-x> - PMID:18704495 PMCID:PMC2522333
3. Francis TC, Lobo MK. Emerging Role for Nucleus Accumbens Medium Spiny Neuron Subtypes in Depression. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2016;81(8):645-53. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.09.007> - PMID:27871668 PMCID:PMC5352537
4. Hendrickx H, McEwen BS, Ouderaa F Van Der. Metabolism, mood and cognition in aging: The importance of lifestyle and dietary intervention. *Neurobiology of Aging*. 2005; 26(1):1-5, Supplement, <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.10.005>
5. Flor LS, Campos MR. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2017;20(1):16-29. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700010002> - PMID:28513791
6. Wexler DJ, Porneala B, Chang Y, Huang ES, Huffman JC, Grant RW. Diabetes differentially affects depression and self-rated health by age in the U.S. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1575-7. <https://doi.org/10.2337/dc11-2266> - PMID:22611066 PMCID:PMC3379579
7. Villanueva R. Neurobiology of Major Depressive Disorder. *Psychosom Med*. 2013;2013(2013):1-7. <https://doi.org/10.1155/2013/873278> - PMID:24222865 PMCID:PMC3810062

8. Grippo AJ, Johnson AK. Stress, depression and cardiovascular dysregulation: A review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models. *Stress*. 2009;12(1):1-21. <https://doi.org/10.1080/10253890802046281> PMid:19116888 - PMCID:PMC2613299
9. Rohleder N, Schommer NC, Hellhammer DH, Engel R, Kirschbaum C. Sex differences in glucocorticoid sensitivity of proinflammatory cytokine production after psychosocial stress. *Psychosom Med*. 2001;63(6):966-72. <https://doi.org/10.1097/00006842-200111000-00016> - PMid:11719636
10. Lutter M, Nestler EJ. Homeostatic and Hedonic Signals Interact in the Regulation of Food Intake. *J Nutr [Internet]*. 2009 Mar 1;139(3):629-32. <https://doi.org/10.3945/jn.108.097618> - PMid:19176746 PMCID:PMC2714382
11. O'Kushky J, Ye P. Neurodevelopmental effects of insulin-like growth factor signaling. *Front Neuroendocrinol*. 2012;33(3):230-51. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.06.002> - PMid:22710100 PMCID:PMC3677055
12. Malberg JE, Platt B, Rizzo SJS, Ring RH, Lucki I, Schechter LE, Rosenzweig-Lipson S. Increasing the levels of insulin-like growth factor-I by an IGF binding protein inhibitor produces anxiolytic and antidepressant-like effects. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32(11):2360-8. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301358> - PMid:17342171
13. Hoshaw BA, Malberg JE, Lucki I. Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. *Brain Res*. 2005;1037(1-2):204-8. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.01.007> - PMid:15777771
14. Becker C, Zeau B, Rivat C, Blugeot A, Hamon M, Benoliel JJ. Repeated social defeat-induced depression-like behavioral and biological alterations in rats: Involvement of cholecystokinin. *Mol Psychiatry*. 2008;13(12):1079-92. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002097> - PMid:17893702



15. Vialou V, Bagot RC, Cahill ME, Ferguson D, Robison AJ, Dietz DM, et al. Prefrontal Cortical Circuit for Depression and Anxiety-Related Behaviors Mediated by Cholecystokinin: Role of FosB. *J Neurosci* [Internet]. 2014;34(11):3878-87. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1787-13.2014> - PMID:24623766 PMCID:PMC3951691
16. Del Boca C, Lutz PE, Le Merrer J, Koebel P, Kieffer BL. Cholecystokinin knockdown in the basolateral amygdala has anxiolytic and antidepressant-like effects in mice. *Neuroscience* [Internet]. 2012 Aug 12;218(9):185-95. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.05.022> - PMID:22613736 - PMCID:PMC3532740
17. Schwartzmann G, Henriques J, Roesler R. Gastrin-Releasing Peptide Receptor as a Molecular Target for Psychiatric and Neurological Disorders. *CNS & Neurol Disord - Drug Targets* [Internet]. 2006;5(2):197-204. <https://doi.org/10.2174/187152706776359673> - PMID:16611092
18. Yao L, Chen J, Chen H, Xiang D, Yang C, Xiao L, Liu W, Wang H, Wang G, Zhu F, Liu Z. Hypothalamic gastrin-releasing peptide receptor mediates an antidepressant-like effect in a mouse model of stress. *Am J Transl Res* [Internet]. 2016;8(7):3097-105. PMID: 27508030 - PMCID: PMC4969446.
19. Monje FJ, Kim E-J, Cabatic M, Lubec G, Herkner KR, Pollak DD. A role for glucocorticoid-signaling in depression-like behavior of gastrin-releasing peptide receptor knock-out mice. *Annals of Med* [Internet]. 2011;43(5):389-402. <https://doi.org/10.3109/07853890.2010.538716> - PMID:21254899
20. Roesler R, Kent P, Luft T, Schwartzmann G, Merali Z. Gastrin-releasing peptide receptor signaling in the integration of stress and memory. *Neurobiol Learn Mem* [Internet]. 2014;112:44-52. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.08.013> - PMID:24001571
21. Flood JF, Morley JE. Effects of bombesin and gastrin-releasing peptide on memory processing. *Brain Res*. 1988;460(2):314-22. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)90375-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)90375-7)



22. Merali Z, Kent P, Du L, Hrdina P, Palkovits M, Faludi G, Poulter MO, Bédard T, Anisman H. Corticotropin-releasing hormone, arginine vasopressin, gastrin-releasing peptide, and neuromedin B alterations in stress-relevant brain regions of suicides and control subjects. *Biol Psychiatry*. 2006;59(7):594-602.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.08.008> - PMID:16197926
23. Merali Z, Anisman H, James JS, Kent P, Schulkin J. Effects of corticosterone on corticotrophin-releasing hormone and gastrin-releasing peptide release in response to an aversive stimulus in two regions of the forebrain (central nucleus of the amygdala and prefrontal cortex). *Eur J Neurosci*. 2008;28(1):165-72.  
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06281.x> - PMID:18662341
24. Iniguez SD, Aubry A, Riggs LM, Alipio JB, Zanca RM, Flores-Ramirez FJ, Hernandez MA, Nieto SJ, Musheyev D, Serrano PA. Social defeat stress induces depression-like behavior and alters spine morphology in the hip-pocampus of adolescent male C57BL/6 mice. *Neurobiol Stress*. 2016;5:54-64.  
<https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.07.001> - PMID:27981196  
PMCID:PMC5154707
25. Riggs LM, Nieto SJ, Dayrit G, Zamora NN, Shawhan KL, Cruz B, Warren BL. Social defeat stress induces a depression-like phenotype in adolescent male c57BL/6 mice. *HHS Public Access*. 2014;17(3):247-55.  
<https://doi.org/10.3109/10253890.2014.910650> - PMID:24689732 - PMCID:PMC5534169
26. Stepanichev M, Dygalo NN, Grigoryan G, Shishkina GT, Gulyaeva N. Rodent models of depression: Neurotrophic and neuroinflammatory biomarkers. *Biomed Res Int*. 2014;2014.  
<https://doi.org/10.1155/2014/932757> - PMID:24999483  
PMCID:PMC4066721
27. Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci*. 2006;9(4):519-25. <https://doi.org/10.1038/nn1659> - PMID:16501568

28. Nikolaos Kokras, Dimitrios Baltas, Foivos Theocharis, Christina Dalla. Kinoscope: An Open-Source Computer Program for Behavioral Pharmacologists. *Front Behav Neurosci* | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) [Internet]. 2017 [citado 25 de agosto de 2019];11(88):1-7. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00088> - PMID:28553211 PMCID:PMC5427106
29. Nicotine Exposure during Adolescence Induces a Depression-Like State in Adulthood. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2009 May 17;34(6):1609-24. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.220> - PMID:19092782 - PMCID:PMC2692426
30. Qi J, Zhang S, Wang H, Barker DJ, Miranda-Barrientos J, Morales M. VTA glutamate-ergic inputs to nucleus accumbens drive aversion by acting on GABAergic interneurons. *Nat Neurosci* [Internet]. 2016 May 28;19(5):725-33. <https://doi.org/10.1038/nn.4281> - PMID:27019014 - PMCID:PMC4846550
31. El-Din AG, Aly MA, Ramadan MA, Mostafa M, Hamed SM. Behavioral Monitoring Tool. Egypt; 2011. Available at: <http://ratmonitoring.sourceforge.net/#>
32. Xiang D, Wang H, Sun S, Yao L, Li R, Zong X, Wang G, Liu Z. GRP Receptor Regulates Depression Behavior via Interaction With 5-HT<sub>2a</sub> Receptor. *Front Psychiatry*. 2020;10(January):1-9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.01020> - PMID:32047449 PMCID:PMC6997338
33. Wang P, Li H, Barde S, Zhang MD, Sun J, Wang T, Zhang P, Luo H, Wang Y, Yang Y, Wang C, Svenningsson P, Theodorsson E, Hokfelt TGM, Xu ZQD. Depression-like behavior in rat: Involvement of galanin receptor subtype 1 in the ventral periaqueductal gray. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(32):E4726-35. <https://doi.org/10.1073/pnas.1609198113> - PMID:27457954 PMCID:PMC4987783
34. Prakash N, Stark CJ, Keisler MN, Luo L, Der-Avakian A, Dulcis D. Serotonergic plasticity in the dorsal raphe nucleus characterizes susceptibility and resilience to anhedonia. *J Neurosci*. 2020;40(3):569-84. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1802-19.2019> - PMID:31792153 - PMCID:PMC6961996

35. Savanthrapadian S, Meyer T, Elgueta C, Booker SA, Vida I, Bartos M. Synaptic properties of SOM-and CCK-expressing cells in dentate gyrus interneuron networks. *J Neurosci*. 2014;34(24):8197-209. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5433-13.2014> - PMID:24920624 - PMCID:PMC6608234
36. Hassan AM, Mancano G, Kashofer K, Fröhlich EE, Matak A, Mayerhofer R, Reichmann F, Olivares M, Neyrinck AM, Delzenne NM, Claus SP, Holzer P. High-fat diet induces depression-like behaviour in mice associated with changes in microbiome, neuropeptide Y, and brain metabolome. *Nutr Neurosci*. 2019;22(12):877-93. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1465713> - PMID:29697017
37. Vialou V, Bagot RC, Cahill ME, Ferguson D, Robison AJ, Dietz DM, Fallon B, Mazei-Robison M, Ku SM, Harrigan E, Winstanley CA, Joshi T, Feng J, Berton O, Nestler EJ. Prefrontal cortical circuit for depression- and anxiety-related behaviors mediated by cholecystokinin: Role of  $\Delta$ FosB. *J Neurosci*. 2014;34(11):3878-87. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1787-13.2014> - PMID:24623766 PMCID:PMC3951691
38. Choi J, Kim JE, Kim TK, Park JY, Lee JE, Kim H, Lee EH, Han PL. TRH and TRH receptor system in the basolateral amygdala mediate stress-induced depression-like behaviors. *Neuropharmacology [Internet]*. 2015;97:346-56. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.03.030> - PMID:26107116
39. Witzmann FA, Li J, Strother WN, McBride WJ, Hunter L, Crabb DW, Lumeng L, Li TK. Innate differences in protein expression in the nucleus accumbens and hippocampus of inbred alcohol-preferring and -nonpreferring rats. In: *Proteomics [Internet]*. Proteomics; 2003 [citado 4 de outubro de 2020]. p. 1335-44. <https://doi.org/10.1002/pmic.200300453> - PMID:12872235 PMCID:PMC2652869
40. Kramer DJ, Risso D, Kosillo P, Ngai J, Bateup HS. Combinatorial expression of Grp and Neurod6 defines dopamine neuron populations with distinct projection patterns and disease vulnerability. *eNeuro [Internet]*. 1 de maio de 2018 [citado 4 de outubro de 2020];5(3).

<https://doi.org/10.1523/ENEURO.0152-18.2018> - PMid:30135866  
PMCID:PMC6104179

41. Xiang D, Wang H, Sun S, Yao L, Li R, Zong X, Wang G, Liu Z.  
GRP Receptor Regulates Depression Behavior via Interaction With 5-HT2a Receptor. *Front Psychiatry*. 2020;10(January):1-9.  
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.01020> - PMid:32047449  
PMCID:PMC6997338



Rodrigo de Almeida

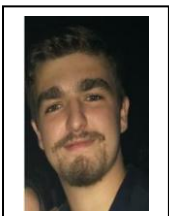


[ORCID](#)      [Lattes](#)



Jorge Henna Neto

[ORCID](#)      [Lattes](#)



Eduardo Ernani Piazza da Silva

[ORCID](#)      [Lattes](#)