

O efeito do complexo B no tratamento do transtorno depressivo induzido por estresse crônico imprevisível em camundongos

O transtorno depressivo maior é uma doença com alta prevalência no Brasil e existem diversos antidepressivos com mecanismos de ação diferentes para o tratamento dos pacientes. Porém, a adesão aos fármacos não é inteiramente satisfatória por conta dos efeitos colaterais e por grande parte dos pacientes não obterem remissão dos sintomas. O estudo visa correlacionar a melhora dos casos de depressão com a suplementação do complexo B (CB). A literatura dispõe de vários trabalhos que dão embasamento a hipótese que o uso do CB tem relação com a neuropatologia da depressão por participar na produção de dopamina, serotonina e norepinefrina, sugerindo que o CB tem correlação com antidepressivos podendo contribuir na remissão dos sintomas depressivos. Foram utilizados 70 camundongos Swiss divididos em controle (aplicação de salina), naïve (sem aplicação), CB dose única (CB1D), CB dose dupla (CB2D), CB1D mais fluoxetina (FLU), CB2D mais FLU e por FLU 10 mg/kg. Após o período de tratamento foram feitos os testes comportamentais. O teste de campo aberto demonstrou um que o grupo CB2D não apresentou mudança na atividade locomotora em comparação ao grupo naïve e controle, e uma diminuição dessa atividade pelos grupos tratados com CB1D, CB1D + FLU, CB2D + FLU e FLU. O Teste de nado forçado apresentou diminuição do tempo de imobilização do grupo CB1D+FLU em comparação ao controle, confirmando ação antidepressiva. Já o aumento do climbing, com a administração do CB, demonstra que o complexo B tem via na inibição de recaptação de norepinefrina. Conclui-se que o CB tem ação antidepressiva em associação a FLU, porém mais estudos são necessários para determinar doses mais eficazes de tratamento.

Palavras-chave: Depressão; Complexo B; Testes Comportamentais; Fluoxetina.

The effect of complex B in the treatment of depressive disorder induced by chronic unpredictable stress in mice

Major depressive disorder is a highly prevalent disease in Brazil, for this reason, there are several antidepressants with different mechanisms of action for patient treatment. However, treatment adherence is not entirely satisfactory due to many side effects and because many patients do not achieve symptom remission. The study aims to correlate the improvement in cases of depression with B complex (CB) supplementation. The literature has several studies that support the hypothesis that the use of CB is related to the neuropathology of depression by participating in the production of dopamine, serotonin, and norepinephrine, suggesting that the correlation of B vitamin with antidepressants may contribute to depressive symptoms remission. 70 Swiss mice were divided into control (saline), naïve (no application), CB single dose (CB1D), CB double dose (CB2D), CB1D plus fluoxetine (FLU), CB2D plus FLU, and FLU 10 mg/ kg. After the treatment period, behavioral tests were carried out, the open field test showed us a decrease in horizontal locomotor activity in the groups treated with CB1D, CB1D + FLU, CB2D + FLU and FLU in comparison to the naïve and control groups. The forced swimming test showed a decrease in the immobilization time of CB1D+FLU groups compared to the control, showing antidepressant action, while the increase of climbing with the administration of CB shows us that B complex has a pathway to inhibit the reuptake of norepinephrine. Concluding that CB has antidepressant action when combined with FLU, but more studies are needed to determine more effective doses of treatment.

Keywords: Depression; B Complex; Behavior Tests; Fluoxetin.

Topic: **Neurologia e Neurociências**

Received: **12/05/2023**

Approved: **20/10/2023**

Reviewed anonymously in the process of blind peer.

Juliana Veras Soares 
Centro Universitário Christus, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/5592351221105465>
<http://orcid.org/0000-0001-9785-0682>
verasbiomed@gmail.com

Melina Fernandes Barroso 
Centro Universitário Christus, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/3133607672372329>
<http://orcid.org/0009-0002-2531-7381>
melinafb03@gmail.com

Stéphanie Chrystine Balestro Mota 
Centro Universitário Christus, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/3028672782885150>
<http://orcid.org/0000-0001-7540-9650>
smotabiomedicina@gmail.com

Camila Cenachi Arrais Leite 
Centro Universitário Christus, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/2965667685593948>
<http://orcid.org/0009-0000-4938-1869>
camilacenachii@hotmail.com

Davi Benevides Almeida 
Universidade Federal do Ceará, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/6882755730017191>
<http://orcid.org/0000-0002-7421-4904>
davi.benevidesps@gmail.com

Linda Josy Viana Carneiro 
Centro Universitário Christus, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/6702995766048218>
<http://orcid.org/0009-0009-4304-9799>
lindajosy5@gmail.com

Laisa Kimberly Rodrigues Santos 
Centro Universitário Christus, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/9115088346069602>
<http://orcid.org/0009-0002-0762-5698>
kimberlylaisa1@gmail.com

José Eduardo Ribeiro Honório Júnior 
Centro Universitário Christus, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4272610021115688>
<http://orcid.org/0000-0001-8320-8525>
jose.ribeiro@unichristus.edu.br



DOI: 10.6008/CBPC2236-9600.2023.003.0004

Referencing this:

SOARES, J. V.; BARROSO, M. F.; MOTA, S. C. B.; LEITE, C. C. A.; ALMEIDA, D. B.; CARNEIRO, L. J. V.; RODRIGUES, L. K.; HONÓRIO JÚNIOR, J. E. R.. O efeito do complexo B no tratamento do transtorno depressivo induzido por estresse crônico imprevisível em camundongos. *Scire Salutis*, v.13, n.3, p.42-50, 2023. DOI: <http://doi.org/10.6008/CBPC2236-9600.2023.003.0004>

INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um transtorno muito frequente em todo o mundo. Estima-se que 3.8% da população mundial é afetada, sendo 5.0% dos adultos e 5.7% dos adultos com mais de 60 anos. No Brasil, é considerado um problema de saúde pública, com uma prevalência de 15,5% no desenvolvimento de depressão ao longo da vida, onde mulheres são mais afetadas por esse transtorno, tendo uma prevalência de 20% enquanto os homens têm uma prevalência de 12%. Uma das principais consequências da depressão é o suicídio, mais de 700.000 pessoas morrem por suicídio a cada ano em decorrência do agravamento do quadro clínico (CABALLERO et al., 2019).

Atualmente, mesmo com o avanço das pesquisas ainda não é possível explicar a neuropatologia da depressão com precisão, isso acontece por ser um transtorno heterogêneo complexo e com, possivelmente, diversas etiologias, por isso o contínuo estudo do mecanismo da depressão é de suma importância, para ser possível o desenvolvimento de terapias cada vez mais específicas para o transtorno (OJEDA et al., 2018).

Estudos mostram que o complexo B (CB) tem correlação com o desenvolvimento do TDM, isso é visto na ação da cobalamina (vitamina B12) no sistema nervoso central (SNC) que é responsável por desencadear o ciclo do carbono, dessa forma quando essa vitamina está em quantidade diminuída causa a interrupção das cascatas de reações, desviando o substrato para formação de ácido metilmalônico que é suspeito de causar danos neurológicos. Além disso, a cobalamina é cofator nas reações de hidroxilação da tirosina e do triptofano, que também participam na síntese das monoaminas (SANTOS, 2016). Ademais, o estudo de Young et al. (2019), apresentou resultados que reforçam a hipótese que o complexo B age como cofator na síntese de neurotransmissores monoaminérgicos, contribuindo com os processos celulares responsáveis pela eliminação da homocisteína que conseqüentemente tem ação na regulação dos sintomas da depressão.

Dessa forma, a literatura mostra que o CB tem ação nos mesmos neurotransmissores que são alvos dos antidepressivos, evidenciando a hipótese que a suplementação do CB como forma alternativa de tratamento pode ser benéfica na remissão dos sintomas depressivos, pois melhora a modulação dos neurotransmissores e apresenta poucos efeitos colaterais. Assim, esse estudo visa analisar os efeitos do CB em modelo de estresse crônico imprevisível em camundongos.

METODOLOGIA

Animais

Foram usados camundongos *Swiss* (25-30 g – 4 a 5 semanas) machos, provenientes do Biotério da Unichristus, alojados em gaiolas de polipropileno com alimentos (ração) e água (oriunda da torneira) *ad libitum*. Os camundongos foram divididos em 10 animais por grupo de acordo com as condições experimentais para identificar diferenças estatísticas significantes (foi considerado significativo para $p < 0,05$) e biologicamente relevantes entre o desempenho basal e os efeitos do tratamento. Esse valor, dos animais por grupo, foi obtido através de um programa de estatística para amostras experimentais denominado Piface by Russell V. Lenth versão 1,76 de 29 de junho de 2011, além da leitura de artigos da área estatística (CHARAN

et al., 2013; LENTH, 2001).

Os animais foram acondicionados em caixas de propileno, a $26^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, com ciclos claro/escuro de 12 em 12 horas, recebendo ração padrão (Purina Chow) e água *ad libitum*. Os experimentos foram conduzidos de acordo com o Guia de Cuidados e Usos de Animais de Laboratório do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos da América (2010). O projeto foi enviado para o comitê de ética em pesquisa animal e foi aprovado com o nº 001/2023.

Protocolo de indução da depressão crônica imprevisível (ECI)

Os animais foram divididos em sete grupos (com 10 animais cada) e alojados na sala de quarentena do Biotério da Unichristus por uma semana para aclimação. Depois os animais receberam, por 14 dias, estressores com intensidade, duração e frequência variados. Os estressores (Tabela 1) incluem inversão do ciclo claro/escuro, gaiolas molhadas, gaiolas em ângulo de 45° , privação de água e comida durante a noite, contenção dos animais em gaiolas individuais e contenção em gaiolas com outros animais estressados (DU et al., 2016).

Tabela 1: Protocolos dos indutores de estresse crônico.

Estressores	Descrição	Duração (h)
Gaiola inclinada	Ajustadas em ângulo de 45 graus	08
Gaiola molhada	200mL de água em 100g de maravalha	08
Restrição de água e comida	Retirada de água e comida	08
Contenção	Os animais colocados em tubo sem saída	4
Alteração de luminosidade	Ciclos de claro e de escuro de 2h em 2h	08
Iluminação contínua	Contínua iluminação durante a noite	08

Fonte: Du et al. (2016).

Quando terminou o período de indução de estresse, os animais foram submetidos ao tratamento com a fluoxetina e posteriormente avaliados pelos os testes de comportamento para depressão e ansiedade. Após os testes comportamentais, os animais foram eutanasiados com uso de barbitúricos, pentobarbital, 150mg/Kg, i.v. sob a orientação da Veterinária do Biotério da Unichristus Dr^a Larissa Leal (DIAS et al., 2016). As carcaças foram guardadas em um freezer apropriado indicado pelos técnicos e pela Veterinária Larissa Leal do biotério da Unichristus para serem descartadas por uma empresa de coleta e descarte de material biológico contratada pela Unichristus.

Drogas e protocolos experimentais

O polivitamínico do CB usado foi obtido pela SEM S/A e é composto por vitamina B12 (cianocobalamina) na concentração de 15 mcg; B5 (na forma de pantotenato de cálcio equivalente a 23 mg de ácido pantotênico) na concentração de 25 mg; B2 (riboflavina) a 3,3 mg; B1 (na forma de nitrato de tiamina equivalente a 30 mg de tiamina) a 32,65 mg; B6 (na forma de cloridrato de piridoxina equivalente a 8,23 mg de piridoxina) a 10,0 mg; B3 (nicotinamida) a 50 mg. A administração foi feita em forma de suspensão em água destilada na dose referente a um comprimido (equivalente a 135,95 mg) e de dois comprimidos (equivalente a 271,9 mg), por via oral. Já a fluoxetina (antidepressivo) foi obtida pela Sigma, foi diluída em

água destilada e administrada por via intraperitoneal (i.p.) na dose de 10mg/kg. Assim os animais tratados foram divididos de acordo com os grupos da tabela 2.

Tabela 2: Protocolo de divisão de grupos.

Grupos	Tipo de Administração
I - Naive	Sham (sem aplicação)
II - Controle	Salina (intraperitoneal)
III - Complexo B dose única	Concentração de 135,95 mg/kg (via oral)
IV - Complexo B dose dupla	Concentração de 271,9 mg/kg (via oral)
V - Complexo B dose única + Fluoxetina	Complexo B concentração de 135,95 mg/kg (via oral) + Fluoxetina (via intraperitoneal)
VI - Complexo B dose dupla + Fluoxetina	Complexo B concentração de 271,9 mg/kg (via oral) + Fluoxetina 10mg/kg
VII - Fluoxetina	Fluoxetina 10 mg/kg

Protocolo de tratamento dos camundongos

Todos os camundongos foram tratados por sete dias. O tratamento ocorreu entre o 7º dia até o 14º, 1h após a indução, os animais foram tratados com antidepressivo e/ou CB. Como mostra a figura 1 os animais induzidos foram avaliados pelos testes de comportamento para analisar se houve melhora dos sintomas depressivos.



Figura 1: Esquema de tratamento dos animais.

Protocolo de investigação dos testes comportamentais

Teste de campo aberto

O campo aberto para camundongos é feito de acrílico (paredes transparentes e piso preto, 30 cm x 30 cm x 15 cm) dividido em 9 quadrantes iguais. A metodologia de Archer (1973) foi utilizada para avaliar a atividade exploratória do animal. Os principais parâmetros para observação são: número de cruzamentos com as quatro patas (movimentação espontânea), número de comportamentos de autolimpeza (“grooming”), número de levantamentos (“rearing”), registrados durante um tempo de cinco minutos, após um minuto de habituação.

Teste de nado forçado (TNF)

O procedimento experimental consiste em colocar os animais individualmente em cilindros de vidro (altura: 35 cm; diâmetro: 24 cm), contendo 13,5 cm de água, por um período de cinco minutos no qual é registrado o tempo total de imobilidade de cada animal, além de quantas vezes o animal escalou a parede do aparato (comportamento de *climbing*) (PORSOLT et al., 1978). O parâmetro da imobilidade permite avaliar o estado de depressão dos camundongos e o *climbing* indica a via de ação da droga em estudo.

Análise de dados

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (E.P.M). Para comparação de

médias entre os grupos será usado o teste “t” de *Student* e para comparação múltipla dos parâmetros utilizará a Análise de Variância (ANOVA). O nível de significância entre os grupos foi determinado pelo *Tukey’s multiple comparisons test*. Em todas as análises, foram considerados estatisticamente significante valores de $p < 0,05$.

Questões éticas

O projeto foi enviado para o Comitê de Ética em Pesquisa com Animais (CEUA) do Centro Universitário Christus e foi aprovado com o número 001/2023.

RESULTADOS

Os resultados obtidos pelo teste de campo aberto revelou que não houve alteração na atividade locomotora horizontal do grupo CB2D em comparação ao controle(b) e *naive*(a), porém, foi observado diminuição da atividade pelos grupos tratados com CB1D, CB1D + FLU, CB2D + FLU e FLU (*Naive*: 59.13 ± 2.431 ; Controle: 64.00 ± 3.765 ; CB1D: 35.75 ± 4.139 ; CB1D + FLU: 38.75 ± 1.688 ; CB2D + FLU: 31.44 ± 2.399 ; FLU: 44.38 ± 2.639)(Figura 02A).

Também é possível observar essa resposta avaliando o *rearing*, pois todos os grupos que receberam tratamento apresentaram diminuição da atividade locomotora vertical (*Naive*: 21.20 ± 1.227 ; Controle: 7.800 ± 1.062 ; CB1D: 4.400 ± 1.424 ; CB2D: 5.778 ± 1.024 ; CB1D + FLU: 2.800 ± 0.7118 ; CB2D + FLU: 4.200 ± 0.9866 ; FLU: 3.800 ± 0.8919)(Figura 02B). Já o *grooming* (Figura 02C) não apresentou nenhuma diferença significativa entre os grupos tratados.

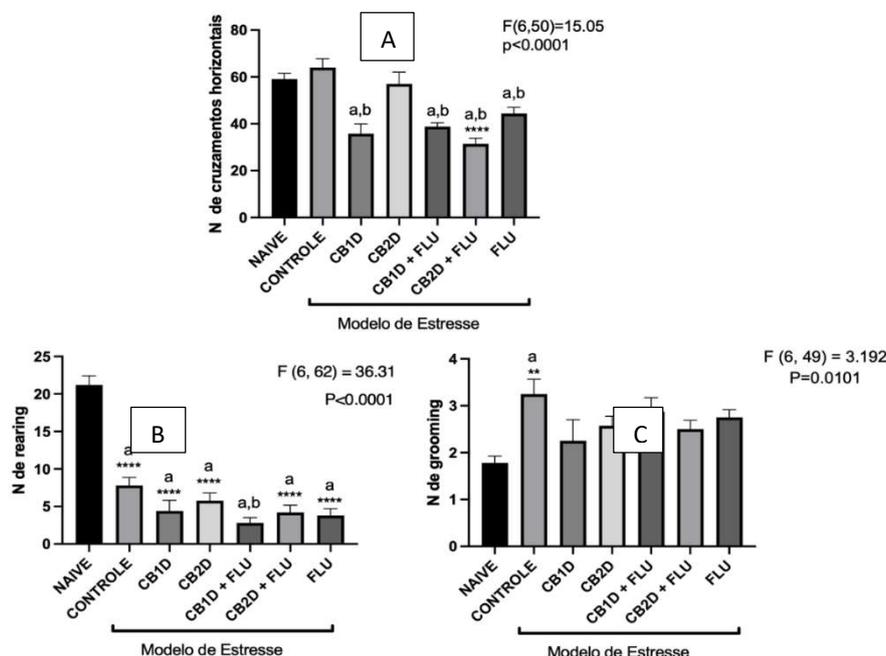


Figura 2: Teste de campo aberto avaliando [a atividade locomotora e exploratória de camundongos submetidos ao tratamento com CB e Fluoxetina 10mg/kg. **Legenda:** ¹

¹ Os animais (n = 8-10 animais/grupo) foram tratados com polivitamínico do complexo B (na concentração de 135,95 e 271,9 mg) e Fluoxetina (10mg/kg) durante 7 dias. Foram submetidos ao teste de Campo Aberto, sendo os parâmetros avaliados o número de cruzamentos (A), *rearing* (B) e *grooming* (C) avaliados por 5 minutos 14 dias após o protocolo de Estresse Crônico Imprevisível. Os valores são representados como média ± EPM. Teste *one-way* ANOVA, seguido do *Tukey’s multiple comparisons test*. CB1D: Complexo B uma dose (135,95), CB2D: Complexo B duas doses (271,9), CB1D + FLU: Complexo B uma dose (135,95) mais fluoxetina 10mg/kg, CB2D + FLU: Complexo B duas doses (271,9) mais fluoxetina 10mg/kg, FLU: Fluoxetina 10mg/kg. A comparação estatística se refere a coluna *NAIVE* como “a” e ao *CONTROLE* como “b”.

O Teste de nado forçado apresentou diminuição do tempo de imobilização do grupo CB1D + FLU em comparação ao grupo controle(b) (CONTROLE: 102.6 ± 15.56 ; CB1D + FLU: 34.90 ± 7.734). Enquanto o grupo controle(b) e CB1D tiveram aumento do tempo de imobilização em comparação ao *naive*(a) (NAIVE: 25.22 ± 10.28 ; CONTROLE: 102.6 ± 15.56 ; CB1D: 92.90 ± 18.42) (Figura 03 A). Já em relação ao *climbing* (Figura 03 B) os grupos CB1D, CB2D e CB1D + FLU apresentaram um aumento no número de *climbing* em comparação ao grupo *naive*(a) e ao grupo controle(b) (NAIVE: 10.56 ± 1.303 ; CONTROLE: 7.200 ± 1.093 ; CB1D: 27.25 ± 2.950 ; CB2D: 22.56 ± 2.122 ; CB1D + FLU: 20.88 ± 2.004).

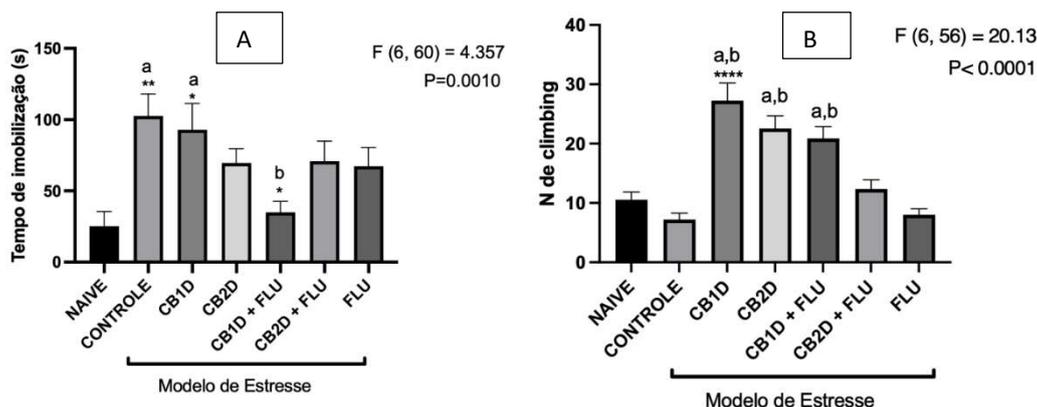


Figura 3: Efeito do polivitamínico do complexo B e da Fluoxetina (10mg/kg) sobre o tempo de imobilidade e número de *climbing* no teste do Nado Forçado. **Legenda:** ²

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que o tratamento com o polivitamínico do complexo B associado ao antidepressivo Fluoxetina foi eficaz em reverter as alterações comportamentais causadas pelo ECI em camundongos.

O protocolo de ECI foi desenvolvido para induzir anedonia e mudanças psicobiológicas similares às encontradas na depressão em humanos, por meio da aplicação diária e aleatória de estressores. Dessa forma, atesta-se que o seguinte protocolo é uma abordagem experimental adequada e confiável, pois apresenta alta semelhança com a condição humana (LAGES et al., 2021, MARKOV et al., 2022).

Além disso, o teste de nado forçado é amplamente utilizado na avaliação da eficácia de novas drogas para o tratamento da depressão. Esse teste é baseado na suposição de que a imobilidade reflete um comportamento de desespero, o que permite monitorar o estado depressivo do animal, também é avaliado o *climbing* (ato de escalar), um aumento desse comportamento está relacionado com drogas inibidoras da recaptação de norepinefrina (NE) e a diminuição está relacionada com drogas inibidoras da recaptação de serotonina (PAGE et al., 1999). Devido à sua sensibilidade a diversos antidepressivos, o teste de nado forçado

² Os animais (n=8-10 animais/grupo) foram tratados com polivitamínico do complexo B (na concentração de 135,95 e 271,9 mg) e Fluoxetina (10mg/kg) durante 7 dias. Os animais foram submetidos ao protocolo de Estresse Crônico Imprevisível por 14 dias e após esse período foram avaliados pelo teste do Nado Forçado para verificar o tempo (s) de imobilidade e quantas vezes faziam o comportamento de escalada (*climbing*) por um período de 5 minutos. Os valores são representados como média \pm EPM. Teste *Ordinary one-way ANOVA*, seguido do *Tukey's multiple comparisons test*. CB1D: Complexo B uma dose (135,95), CB2D: Complexo B duas doses (271,9), CB1D + FLU: Complexo B uma dose (135,95) mais fluoxetina 10mg/kg, CB2D + FLU: Complexo B duas doses (271,9) mais fluoxetina 10mg/kg, FLU: Fluoxetina 10mg/kg. A comparação estatística se refere a coluna NAIVE como "a" e ao CONTROLE como "b".

é bem aceito e considerado uma ferramenta de rastreamento fácil, aumentando sua validade preditiva (YAHAV et al., 2015).

O protocolo de ECI utilizado no estudo foi efetivo em induzir comportamentos semelhantes à depressão nos animais. Isso foi evidenciado pelos resultados do teste de nado forçado, no qual o grupo submetido ao ECI (grupo controle) apresentou um maior tempo de imobilidade em comparação ao que não foi submetido ao ECI (grupo *naive*) (CONTROLE: 102.6 ± 15.56 ; *NAIVE*: 25.22 ± 10.28). Rebouças (2019) obteve resultados semelhantes onde o grupo ECI apresentou um aumento significativo no tempo de imobilidade quando comparado ao controle (ECI: $130,4 \pm 12,06$; CONTROLE: $48,88 \pm 12,15$, $P < 0,05$). Esses resultados validam o estado depressivo dos animais no estudo, permitindo avaliar se o polivitamínico do complexo B foi capaz de reverter esse cenário.

O tratamento com o polivitamínico do complexo B em dose única, em associação com a fluoxetina 10mg/kg (CB1D + FLU), demonstrou a capacidade de reduzir o tempo de imobilização no teste do nado forçado em comparação ao grupo controle (submetido ao ECI) evidenciando um efeito antidepressivo. Esse resultado está em concordância com diversos estudos da literatura. Por exemplo, Mesripour et al. (2019) observou que a administração da vitamina B6 preveniu o efeito depressivo da injeção de dexametasona (DEX). Ademais, Trautmann et al. (2020) induziu depressão em camundongos por meio do ECI, e os animais apresentaram uma redução significativa no tempo imóvel no teste de nado forçado com a administração da vitamina B12 na menor dose (0,2mM), corroborando com o resultado do estudo onde a menor dose do complexo B demonstrou melhor efeito.

Em relação ao *climbing*, foi visto que a administração de FLU não alterou o comportamento em comparação ao *naive* e controle, e que a administração CB1D, CB2D e CB1D + FLU promoveu um aumento. Esse resultado está de acordo com o estudo de Page et al. (1999) que viu que a FLU (droga inibidora da recaptção de serotonina) não afeta o *climbing*, já a desipramina (droga inibidora da recaptção de NE) promove um aumento desse comportamento. Cryan et al. (2005) tiveram resultados parecidos, pois o tratamento com FLU foi somente capaz de reduzir a imobilidade dos animais, com o *climbing* permanecendo inalterado. Já na administração de reboxetina (droga inibidora da recaptção de NE), foi capaz de reduzir imobilidade e aumentar o *climbing*.

A administração de Fluoxetina 10 mg/kg, utilizada como droga antidepressiva de referência, não demonstrou capacidade de reduzir o tempo de imobilização no nado forçado em comparação com o grupo controle (CONTROLE: 102.6 ± 15.56 ; FLU: 67.30 ± 13.17). Este resultado é semelhante ao obtido por Rebouças (2019), que também não observou efeitos antidepressivos com o tratamento de Fluoxetina 10 mg/kg por 14 dias. Esse achado sugere a possibilidade de que uma dose mais elevada seja necessária para alcançar o efeito antidepressivo desejado, como indicado por Mesripour et al. (2019), onde a Fluoxetina na dose de 20 mg/kg demonstrou diminuir o tempo de imobilidade no nado forçado, confirmando seu efeito antidepressivo. Além disso, a avaliação do comportamento locomotor dos animais, realizada por meio do teste do campo aberto, revelou que somente a dose de CB2D não provocou alterações significativas, sugerindo uma possível atividade sedativa do tratamento nas doses CB1D, CB1D + FLU, CB2D + FLU e FLU.

Ao analisar os resultados, torna-se evidente que o tratamento exclusivo com a FLU ou apenas com o complexo B não resultou em efeitos significativos. No entanto, quando esses dois compostos foram administrados em conjunto (CB1D + FLU), observou-se uma notável resposta antidepressiva nos camundongos. Este efeito pode ser atribuído a um possível sinergismo entre esses compostos, uma vez que a inibição da recaptação de serotonina pela FLU pode ser potencializada pela inibição da recaptação de NE do complexo B.

CONCLUSÕES

Esse estudo avaliou o efeito do complexo B no tratamento do transtorno depressivo crônico em camundongos. Os resultados indicam que a suplementação diária do complexo B demonstra potencial efeito antidepressivo quando associado a fluoxetina, ao reduzir o tempo de imobilização dos animais. Foi observado que o complexo B atua na inibição da recaptação de norepinefrina, evidenciado pelo aumento do comportamento de *climbing*. Porém, no teste de campo aberto, foi observado um efeito sedativo das doses propostas de tratamento, porém esse efeito não perdurou no TNF, sugerindo que o estresse agudo do teste foi capaz de reverter o efeito sedativo.

Esses resultados ressaltam a necessidade de uma investigação mais aprofundada sobre o complexo B, pois a maioria dos estudos faz a administração das vitaminas separadas, uma vez que faltam dados na literatura de como as vitaminas B agem em conjunto. É sugerido que pesquisas adicionais sejam conduzidas de forma mais abrangente, a fim de compreender completamente os mecanismos de ação desse composto e seu potencial como parte de tratamentos antidepressivos. Com isso, será possível determinar doses eficazes para contribuir no tratamento dos pacientes com transtorno depressivo crônico.

REFERÊNCIAS

ARCHER, J.. Tests for emotionality in rats and mice: a review. **Animal Behaviour**, v.21, n.2, p.205-235, 1973. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0003-3472\(73\)80065-X](http://doi.org/10.1016/S0003-3472(73)80065-X)

CABALLERO, L. P.; SANCHEZ, S. T.; ALBERCA, C. R. L.; SAIZ, F. G.; MICO, J. A.; BERROCOSO, E.. Monoaminergic system and depression. **Cell and Tissue Research**, v.377, p.107-113, 2019. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00441-018-2978-8>

CHARAN, J.; KANTHARIA, N.. How to calculate sample size in animal studies?. **Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics**, v.4, n.4, p.303-306, 2013. DOI: <http://doi.org/10.4103/0976-500X.119726>

CRYAN, J. F.; PAGE, M. E.; LUCKI, I.. Differential behavioral effects of the antidepressants reboxetine, fluoxetine, and moclobemide in a modified forced swim test following chronic treatment. **Psychopharmacology**, v.182, p.335-344. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00213-005-0093-5>

DIAS, K. C.; PATROCÍNIO, C. F.; BARROSO, P. L.; RODRIGUES, R. B.; NASCIMENTO, P. A.; MEDEIROS, I. S.. Alpha-lipoic acid effects on reserpine-induced depressionlike behavior in mice. **JSM Anxiety Depression**, v.1, p.1010-1016, 2016. DOI: <http://doi.org/10.47739/2475-9139/1010>

DU, R. H.; TAN, J.; SUN, X. Y.; LU, M.; DING, J. H.; HU, G.. Fluoxetine inhibits NLRP3 inflammasome activation: implication in depression. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v.19, n.9, 2016. DOI: <http://doi.org/10.1093/ijnp/pyw037>

LAGES, Y. V. M.; ROSSI, A. D.; KRAHE, T. E.; FERNANDEZ, J. L.. Effect of chronic unpredictable mild stress on the expression profile of serotonin receptors in rats and mice: A meta-analysis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v.124, p.78-88. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.020>

LENTH, R. V.. Some practical guidelines for effective sample size determination. **The American Statistician**, v.55, n.3, p.187-193, 2001. DOI: <http://dx.doi.org/10.1198/000313001317098149>

LISTER, R. G.. Ethologically-based animal models of anxiety disorders. **Pharmacology & Therapeutics**, v.46, n.3, p.321-340, 1990. DOI: [http://doi.org/10.1016/0163-7258\(90\)90021-S](http://doi.org/10.1016/0163-7258(90)90021-S)

MARKOV, D. D.; NOVOSADOVA, E. V.. Chronic unpredictable

mild stress model of depression: possible sources of poor reproducibility and latent variables. **Biology**, v.11, n.11, p.1621, 2022. DOI: <http://doi.org/10.3390/biology11111621>

MESRIPOUR, A.; ALHIMMA, F.; HAJHASHEMI, V.. The effect of vitamin B6 on dexamethasone-induced depression in mice model of despair. **Nutritional Neuroscience**, v.22, n.10, p.744-749, 2019. DOI: <http://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1442184>

OJEDA, J. M.; RUPPRECHT, R.; BAGHAI, T. C.. Neurobiology of depression: A neurodevelopmental approach. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v.19, n.5, p.349-359, 2018. DOI: <http://doi.org/10.1080/15622975.2017.1289240>

PAGE, M. E.; DETKE, M. J.; DALVI, A.; KIRBY, L. G.; LUCKI, I.. Serotonergic mediation of the effects of fluoxetine, but not desipramine, in the rat forced swimming test. **Psychopharmacology**, v.147, p.162-167, 1999. DOI: <http://doi.org/10.1007/s002130051156>

PELLOW, S.; CHOPIN, P.; FILE, S. E.; BRILEY, M.. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of Neuroscience Methods**, v.14, n.3, p.149-167, 1985. DOI: [http://doi.org/10.1016/0165-0270\(85\)90031-7](http://doi.org/10.1016/0165-0270(85)90031-7)

PORSOLT, R. D.; ANTON, G.; BLAVET, N.; JALFRE, M.. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. **European Journal of**

Pharmacology, v.47, n.4, p.379-391, 1978. DOI: [http://doi.org/10.1016/0014-2999\(78\)90118-8](http://doi.org/10.1016/0014-2999(78)90118-8)

REBOUÇAS, M. O.. Efeito antidepressivo do (-)- α -bisabolol em camundongos C57BL/6 submetidos a um modelo de estresse crônico imprevisível. 2019.

SANTOS, E.; BRITO, A.; PEREIRA, I. R. O.. Deficiência de vitamina B12: um fator que induz à depressão?. **Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento**, v.16, n.2, 2016.

TRAUTMANN, C.; BOCK, A.; URBACH, A.; HÜBNER, C. A.; ENGMANN, O.. Acute vitamin B12 supplementation evokes antidepressant response and alters Ntrk-2. **Neuropharmacology**, v.171, p.108112, 2020. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108112>

YAHAV, R. Y.; FRANKO, M.; HULY, A.; DORON, R.. The forced swim test as a model of depressive-like behavior. **JoVE - Journal of Visualized Experiments**, n.97, 2015. DOI: <http://doi.org/10.3791/52587>

YOUNG, L. M.; PIPINGAS, A.; WHITE, D. J.; GAUCI, S.; SCHOLEY, A.. A systematic review and meta-analysis of B vitamin supplementation on depressive symptoms, anxiety, and stress: Effects on healthy and 'at-risk' individuals. **Nutrients**, v.11, n.9, p.2232, 2019. DOI: <http://doi.org/10.3390/nu11092232>

Os autores detêm os direitos autorais de sua obra publicada. A CBPC – Companhia Brasileira de Produção Científica (CNPJ: 11.221.422/0001-03) detêm os direitos materiais dos trabalhos publicados (obras, artigos etc.). Os direitos referem-se à publicação do trabalho em qualquer parte do mundo, incluindo os direitos às renovações, expansões e disseminações da contribuição, bem como outros direitos subsidiários. Todos os trabalhos publicados eletronicamente poderão posteriormente ser publicados em coletâneas impressas ou digitais sob coordenação da Companhia Brasileira de Produção Científica e seus parceiros autorizados. Os (as) autores (as) preservam os direitos autorais, mas não têm permissão para a publicação da contribuição em outro meio, impresso ou digital, em português ou em tradução.