



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMIÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE BIOCÊNCIAS
CURSO DE ECOLOGIA

JERUZA CHRISTIANE MORAIS DE SOUZA

**INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DO ANTIPSICÓTICO
ARIPIPRAZOL NO COMPORTAMENTO SEXUAL E FERTILIDADE DE RATOS
MACHOS E FÊMEAS**

MOSSORÓ

2022

JERUZA CHRISTIANE MORAIS DE SOUZA

**INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DO ANTIPSICÓTICO
ARIPIPRAZOL NO COMPORTAMENTO SEXUAL E FERTILIDADE DE RATOS
MACHOS E FÊMEAS**

Monografia apresentada à Universidade Federal Rural do Semiárido – UFRSA, campus Mossoró como requisito para obtenção do título de Bacharel em Ecologia.

Orientadora: Profa. Dra. Cibele dos Santos Borges

MOSSORÓ

2022

©Todos os direitos estão reservados à Universidade Federal Rural do Semiárido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996, e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tornar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata, exceto as pesquisas que estejam vinculadas ao processo de patenteamento. Esta investigação será base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) seja devidamente citado e mencionado os seus créditos bibliográficos.

S719i Souza, Jeruza Christiane Moraes de.
Investigação dos efeitos da
administração do antipsicótico
aripiprazol no comportamento sexual e
fertilidade de ratos machos e fêmeas
/ Jeruza Christiane Moraes de Souza.
- 2022.
39 f. : il.

Orientadora: Cibele dos Santos
Borges. Monografia (graduação) -
Universidade Federal
Rural do Semi-árido, Curso de
Ecologia, 2022.

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semiárido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

JERUZA CHRISTIANE MORAIS DE SOUZA

**INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DO ANTIPSICÓTICO
ARIPIPRAZOL NO COMPORTAMENTO SEXUAL E FERTILIDADE DE RATOS
MACHOS E FÊMEAS**

Monografia apresentada à Universidade
Federal Rural do Semiárido como requisito
para obtenção do título de Bacharel em
Ecologia.

Defendida em: 25 / 11 / 2022

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Cibeles dos Santos Borges - UFRSA
Presidente

Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo - UFRSA
Membro Examinador

Profa. Msc. Aline Gabrielle Gomes da Silva - UERN
Membro Examinador

Dedico o presente trabalho aos meus pais, Ediclenes Oliveira e Gileno Lopes, a você meu querido irmão, Eric Johnson, pois sem dúvidas, vocês foram o meu principal alicerce nessa trajetória.

AGRADECIMENTOS

À todos aqueles que de alguma forma fizeram parte dessa história e contribuíram para que a realização deste trabalho fosse possível. Gratidão à todos aqueles que cruzaram o meu caminho, que foram necessários para a minha evolução, pois me moldaram para que eu me tornasse quem sou hoje, cada um foi essencial para a minha formação.

À Deus, pela minha vida e pela sua graça na qual me sustentou. Muitas vezes pensei em desistir, mas sempre encontrei razões para prosseguir e não desanimar. Por todas as bênçãos que me foram concedidas todos os dias, principalmente por ter permitido que eu ultrapassasse todos os obstáculos encontrados ao longo do caminho.

Aos meus pais, Gileno Lopes e Ediclenes Oliveira por todo o cuidado, apoio e amor incondicional ao longo dos anos. Por terem acreditado em mim e no meu potencial e por compreenderem os muitos momentos em que estive distante, dedicada aos estudos. Obrigada por tudo! Ao meu irmão, Eric Johnson, agradeço o carinho e companheirismo, apesar da distância. Dedico essa conquista à vocês, que sempre lutaram por mim!

À toda a minha família paterna, em especial aos meus tios Wagner Mendonça e Betânia de Souza, palavras aqui serão insuficientes para expressar toda a gratidão. Agradeço por toda a ajuda financeira, apoio moral e por estarem ao meu lado durante toda a minha graduação. Ao meu tio Josimar Lopes, por ter contribuído com algumas viagens quando precisei ir em casa ou mesmo voltar à universidade (UFERSA). Ao meu primo, Ítalo Aurílio, que apesar da distância e rotina, a parceria e carinho nunca mudou, a conexão permanece a mesma desde a infância. À minha prima, Ana Raquel, pela amizade e pelos diversos momentos juntas. Muito obrigada!

Ao meu amor, Weverton Andrade, agradeço a paciência, companhia e todo apoio que me foi dado nos últimos meses. Que apesar de ter chegado na minha vida de forma recente, sempre se faz presente em cada momento dela, não permitindo que eu desistisse e me incentivando a sempre lutar pelos meus objetivos. Sou grata por todos os nossos momentos, sejam eles bons ou ruins.

À minha querida amiga, que está distante, Beatris Martins, que embarcou nessa jornada comigo e esteve presente em vários momentos do início da graduação, assim como em alguns momentos de escola. Hoje estamos distantes fisicamente, mas o carinho permanece o mesmo de sempre, e sempre serei grata por tudo e por ter feito parte dessa história de alguma forma.

Ao meu amigo, José Menezes Filho, grande Dudé, muito obrigada pelo carinho e pelos longos anos de amizade que só veio a se fortalecer com o tempo, que apesar da distância, sempre a gente deu um jeito de se encontrar por Assú. Obrigada!

À todos os amigos e colegas que fiz ao longo da graduação, em especial à Gilderlania Silva, que desde algum tempo, acompanha de perto essa trajetória e enfrentamos juntas muitos perrengues, desde as aulas de campo, trabalhos, conselhos e compartilhamento de experiências. Muito obrigada pela parceria! Ao meu amigo e parceiro de trabalhos anteriores, Railton Silva, que também enfrentou comigo muitos perrengues da graduação, ajudamos um ao outro em atividades do laboratório e em vários períodos de prova. Ao querido amigo, Lidianio Oliveira, pelas diversas trocas de conhecimento e pelos momentos de estudo e descontração no laboratório, além de contribuir como uma inspiração na busca dos meus sonhos. Grata por todo carinho. À Tiago Gondim, pelo apoio e ajuda, nas noites em que me ajudou e renunciou ao seu sono para me ajudar, mesmo não sendo da sua área, se esforçou para me ajudar e contribuiu e muito para que eu não desistisse. À Aparecida Fernandes pelo apoio nos momentos de ansiedade, em meio a correria da faculdade, obrigada por sua amizade e contribuição nesta reta final de curso, pelas ajudas e dicas para a minha preparação. Não vou esquecer também das nossas conversas e resenhas, apesar da sua maluquice que se parece um pouco com a minha. Agradeço também às minhas queridas colegas de quarto, Andreza Giselle e Mary Jusceane, pela paciência nas últimas semanas e por dedicarem tempo para me ajudar na reta final da produção deste trabalho, pelo companheirismo e ajuda, mesmo em altas horas da madrugada, agradeço demais por tudo!

À minha orientadora, Cibele Borges, por ter me aceitado como orientanda, que mesmo com mil e uma coisas pra fazer, sempre esteve disposta a me ajudar e em nenhum momento soltou a minha mão, não importando se fosse um feriado ou qualquer outro dia da semana. Por todo o conhecimento que a mim foi concedido, pela paciência e parceria durante a realização desse trabalho. Muito obrigada!

À Joana Nogueira pela contribuição de todo o conhecimento com as idas ao biotério e o ensinamento acerca das práticas laboratoriais. À todo o corpo docente do curso de Ecologia, que tanto contribuíram ao longo desses anos, em cada conhecimento compartilhado, todo o ensinamento e amizade, além de conselhos que carregarei comigo para toda a vida. Em especial, à coordenadora do curso, Luciana Paiva, por toda competência, paciência e ajuda com todos.

À banca examinadora por ter aceitado o convite para a avaliação deste trabalho.

À Universidade Federal Rural do Semiárido (UFERSA) pelo apoio financeiro e por todos os recursos concedidos durante todo o período do curso.

À todos, o meu muito obrigada!

“Nossa maior fraqueza está em desistir. O caminho mais certo de vencer é tentar mais uma vez.”

Thomas Edison

RESUMO

Os transtornos de saúde mental têm levado ao aumento do uso de medicamentos com ação psicotrópica, como demonstra vários trabalhos nas últimas décadas. Os antipsicóticos de forma geral, agem bloqueando os receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos, como o aripiprazol, e sua utilização pode acarretar prejuízos no sistema reprodutor. Entretanto, o conhecimento acerca da toxicidade desses medicamentos ainda é pouco conhecido. Os animais expostos a diferentes fármacos moduladores de neurotransmissores podem sofrer danos diretos em suas atividades diárias, principalmente as relacionadas ao comportamento somático e sexual. Assim, o presente estudo teve por objetivo determinar os possíveis efeitos no comportamento sexual e na fertilidade de ratos *Wistar* machos e fêmeas adultos expostos ao aripiprazol. Ratos machos e fêmeas da linhagem *Wistar*, foram divididos em 3 e 4 grupos experimentais, respectivamente. Para as análises de comportamento sexual e fertilidade dos machos, os mesmos foram alocados em grupo controle (recebeu solução salina + DMSO), grupo experimental 1 (tratado com 3,0mg/kg de aripiprazol) e grupo experimental 2 (tratado com 6,0mg/kg de aripiprazol) tratados por 28 dias. Para análise do ciclo estral, comportamento sexual e fertilidade das fêmeas, estas foram alocadas aleatoriamente nos mesmos grupos, com um adicional de menor dose (0,3 mg de aripiprazol/kg/dia diluído em veículo), tratadas por 15 dias. Para os machos, foi possível observar que houve uma redução significativa ($p < 0,05$) no número de montas (EXP01) e no potencial fértil (EXP02) quando comparados ao controle. Para as fêmeas, foi observado redução no número de estros (EXP 03), do quociente de lordoses (EXP 01) e do peso placentário após teste de fertilidade (EXP 03) quando comparados ao grupo controle. Portanto, a exposição de ratos *Wistar* machos e fêmeas ao antipsicótico aripiprazol, desencadeou alterações na libido dos animais. Além disso, pôde-se ainda observar impactos deletérios sexo-específicos, uma vez que houve alterações na ciclicidade e potencial fértil dos animais.

Palavras-chave: antidepressivos; ciclo estral; libido; potencial fértil.

ABSTRACT

Mental disorders have led to an increase in the use of drugs with psychotropic action, as demonstrated by several studies in recent decades. Antipsychotics, in general, act by blocking dopaminergic and serotonergic receptors, such as aripiprazole and its use can cause damage to the reproductive system. However, knowledge about the toxicity of these drugs are few discussed. Animals exposed to different neurotransmitter modulating drugs may suffer direct damage in their daily activities, especially those related to somatic and sexual behavior. Thus, the present study aimed to determine the possible effects on the sexual behavior and fertility of adult male and female Wistar rats exposed to aripiprazole. Male and female Wistar rats were divided into 3 and 4 experimental groups, respectively. For the analyzes of sexual behavior and fertility of the males, they were allocated into a control group (received saline solution + DMSO), experimental group 1 (treated with 3.0mg/kg of aripiprazole) and experimental group 2 (treated with 6.0mg /kg of aripiprazole) treated for 28 days. For analysis of the estrous cycle, sexual behavior and fertility of the females, they were randomly allocated in the same groups, with an additional lower dose (0.3 mg of aripiprazole/kg/day diluted in vehicle), treated for 15 days. When compared to control group, for males, there was a significant reduction ($p<0.05$) in the number of mounts (EXP01) and in the fertile potential (EXP02). For females, there was a reduction in the number of estrous (EXP 03), lordosis quotient (EXP 01) and placental weight after fertility test (EXP 03). Therefore, exposure of male and female Wistar rats to the antipsychotic aripiprazole promoted changes in the libido. In addition, sex-specific deleterious impacts could also be observed since there were changes in the cyclicity and fertile potential of the animals.

Keywords: antidepressants; estrous cycle; libido; fertile potential

LISTA DE FIGURAS

Figura 01	– Estante com caixas de polipropileno etiquetadas e organizadas com animais no biotério da UERN durante a realização do experimento.....	18
Figura 02	– Desenho esquemático das populações celulares características de cada fase do ciclo estral de ratas.....	20
Figura 03	– Fotos representando a realização do comportamento sexual masculino. (A) Rato macho alocado isolado 5 minutos antes da introdução da fêmea receptiva. (B) Fêmea introduzida na caixa juntamente com o macho para realização do teste de comportamento sexual.....	21
Figura 04	– Fotos representando o momento da monta seguido de intromissão durante a avaliação do comportamento sexual de rato <i>Wistar</i> macho sob luz vermelha durante o período escuro do ciclo claro/escuro.....	22
Figura 05	– Processo de laparotomia para avaliação dos parâmetros de fertilidade.....	23
Figura 06	– Fetos e respectivas placentas de um lado específico do corno uterino. Sexagem seguida de análise qualitativa de possíveis malformações seguidas de coleta do peso absoluto de feto e placenta.....	24
Figura 07	– Comportamento sexual de ratos machos <i>Wistar</i> logo após o final do período de 28 dias de exposição ao fármaco aripiprazol. Avaliação dos parâmetros de tempo e número de montas, intromissões e ejaculações. Valores expressos como média $\pm$ E.P.M. (Teste ANOVA). Letras diferentes expressam diferença estatística ($p \leq 0,05$).....	25
Figura 08	– Avaliação da frequência das fases do ciclo estral, assim como da duração e número de ciclos estrais durante a exposição ao aripiprazol por 15 dias. Valores expressos como média $\pm$ E.P.M. (Teste ANOVA). Letras diferentes expressam diferença estatística ($p \leq 0,05$).....	27
Figura 09	– Comportamento sexual de fêmeas. Avaliação do quociente de lordose em fêmeas adultas expostas durante 15 dias ao aripiprazol no primeiro estro subsequente após o final do tratamento. Valores expressos como média $\pm$ E.P.M. (Teste ANOVA). Letras diferentes expressam diferença estatística ($p \leq 0,05$).....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	–	Teste de fertilidade dos ratos machos expostos ao aripiprazol durante 28 dias. Dados coletados das fêmeas prenhes oriundas do acasalamento natural com estes machos.....	26
Tabela 2	–	Tabela 02 – Teste de fertilidade das ratas fêmeas <i>Wistar</i> tratados durante 15 dias com aripiprazol.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Bel	Bacharel
CTRL	Grupo Controle
DMSO	Dimetilsulfóxido
Dr	Doutor
EXP1	Grupo Experimental 01
EXP2	Grupo Experimental 02
EXP3	Grupo Experimental 03
FDA	Federal Drug Administration
IES	Instituição de Ensino Superior
Msc	Mestre
5-HT	5-hidroxitriptamina

LISTA DE SÍMBOLOS

@	Arroba
©	Copyright
®	Marca registrada
°C	Grau Celsius
mg	Miligrama
kg	Quilograma
%	Porcentagem
ml	Mililitro
cm	Centímetro
<	Menor
±	Mais ou menos
≤	Menor ou igual a
g	Grama
n	Número

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	18
2.1	Animais.....	18
2.2	Local da Pesquisa	19
2.3	Delineamento Experimental	19
2.3.1	Experimento 01.....	19
2.3.2	Experimento 02.....	20
2.4	Monitoramento da ciclicidade estral das ratas.....	20
2.5	Análise do Comportamento Sexual Masculino	21
2.6	Análise do Comportamento Sexual Feminino.....	22
2.7	Análise do Teste de Fertilidade.....	23
2.8	Análise Estatística.....	24
3	RESULTADOS	25
4	DISCUSSÃO	30
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
7	ANEXO	38

1 INTRODUÇÃO

Estudos sobre comportamento animal podem estar inteiramente relacionados a alguns aspectos humanos, pois quando o homem ainda vivia em cavernas, já havia o interesse pelos diversos hábitos animais, incluindo as relações entre predador e presa, dentre outras características comportamentais que pudessem ser úteis e relevantes para a sobrevivência, tal como o comportamento sexual, fator pré-determinante para a perpetuação das espécies (YAMAMOTO, 2007). Dessa forma, vale salientar que a perpetuação das espécies, bem como o seu desenvolvimento transcorre pela junção dos gametas masculino e feminino, por meio de estímulos e outros fatores reprodutivos, através do comportamento sexual (PACHECO & QUIRINO, 2010).

Os comportamentos sexuais são modulados por determinadas peculiaridades nas quais são desenvolvidas por machos e fêmeas ao longo da vida. Por isso, torna-se importante o conhecimento dos padrões comportamentais que sejam característicos de determinada espécie, assim como, o conhecimento da capacidade reprodutiva dos machos e a identificação do momento ideal de cópula, haja vista que, este parâmetro se torna limitado para as fêmeas, ao fato da dependência do ciclo estral. Enquanto para os machos, qualquer período pode ser eficaz para a reprodução se respeitados fatores específicos como temperatura, luminosidade entre outros fatores (PACHECO & QUIRINO, 2010).

Inúmeros trabalhos têm demonstrado que a utilização de antidepressivos têm aumentado no decorrer dos anos decorrente do aumento das desordens mentais. Entretanto, o conhecimento sobre a toxicidade desses medicamentos ainda é pouco conhecido. Sabe-se que o descarte incorreto de fármacos pode acarretar prejuízos ambientais, tendo não só o descarte em si, mas também é válido salientar que existem outros meios de entrada desses compostos no ambiente, como a excreção após a ingestão, a infusão ou mesmo a injeção (MIOTTO, *et al.*, 2015).

Com vistas ao meio ambiente, os animais expostos a diferentes fármacos moduladores de neurotransmissores podem sofrer prejuízos diretos em suas atividades diárias, principalmente as relacionadas ao comportamento somático e sexual (CAVARIANI, 2013). Sabe-se que muitos fármacos antidepressivos e antipsicóticos têm um grande impacto na libido e na fertilidade dos animais, tanto machos quanto fêmeas (SANTOS *et al.*, 2016).

Na realidade, o sistema 5-HT (5-hidroxitriptamina) pode influenciar diretamente na função reprodutiva de vertebrados, devido à sua comunicação com o sistema de esteróides sexuais. Essa interação entre os sistemas ocorre através de receptores de estrogênio e progesterona localizados em neurônios centrais serotoninérgicos, demonstrando uma via de

sinalização importante, na qual pode modular diversos processos neurais, incluindo a secreção da tireoide e o comportamento sexual (SANTOS *et al.*, 2016).

Até o presente momento, há poucos relatos dos efeitos dos antidepressivos e antipsicóticos de segunda geração no sistema reprodutor de machos e fêmeas, principalmente sobre o comportamento sexual. Com relação à fertilidade, por outro lado, foi observado efeito sexo-específico, em que apenas as fêmeas demonstraram uma redução no seu potencial fértil (AFTAB & GAO, 2017).

O aripiprazol é um medicamento no qual faz parte da categoria dos antipsicóticos atípicos, sendo agonista parcial dos receptores de dopamina do tipo 2 (D2), atuando como antagonista em atividades de hiperatividade dopaminérgica. Atividades em que a dopamina está presente em pouca quantidade, o aripiprazol atua como agonista (SOARES, 2014). Seu mecanismo de ação é estabelecido através do bloqueio dos receptores de serotonina (5HT) do tipo 2A, sendo o mesmo agonista parcial dos receptores 5HT1A. Outro atributo importante do aripiprazol é a sua correlação com os receptores D2 e D3, além disso, outras pesquisas apontaram que pelas suas atividades antagônicas e agônicas, trabalham de acordo com o dinamismo do cérebro de uma dada região específica podendo ser hiperdopaminérgica ou hipodopaminérgica (SOUZA, *et al.*, 2010).

Portanto, sabendo da importância da utilização de antidepressivos e antipsicóticos de segunda geração para o controle de problemas mentais no uso contínuo, e sabendo da grande taxa de eliminação e bioacumulação de fármacos no meio ambiente expondo diretamente os animais, torna-se importante avaliar os riscos e benefícios da utilização destes novos fármacos aprovados pela FDA (*Federal Drug Administration*) e que podem impactar diretamente sobre o desenvolvimento e a perpetuação das espécies afetadas direta ou indiretamente. Assim, o presente estudo teve por objetivo determinar os possíveis efeitos no comportamento sexual de ratos machos e fêmeas adultos ao aripiprazol, além disso, avaliou-se possíveis danos causados sobre a fertilidade destes animais.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Animais

O estudo foi composto por um total de 35 animais, distribuídos em grupos experimentais distintos. Além disso, foram utilizados mais 20 animais especificamente para a realização do comportamento sexual e teste de fertilidade (sem tratamento específico). Ratos machos e fêmeas adultos (90 dias de idade) da linhagem *Wistar* foram mantidos em condições controladas de luminosidade (12 horas de luz/12 horas de escuro) e temperatura (média de 23°C), recebendo água e ração para roedores à vontade. Os mesmos foram alojados no Biotério da Universidade Estadual do Rio Grande do Norte - UERN (Figura 01). Os animais utilizados neste experimento foram mantidos de acordo com os Princípios Éticos em Experimentação Animal, adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal e aprovados pelo CEUA/UFERSA 02/2020, sob protocolos nº 23091.014948/2019-20 e 23091.014949/2019-20.

Figura 01 – Estante com caixas de polipropileno etiquetadas e organizadas com animais no biotério da UERN durante a realização do experimento.



Fonte: Borges (2022)

2.2 Local da pesquisa

Os procedimentos realizados nesta pesquisa ocorreram na UERN, mais precisamente na Faculdade de Ciências da Saúde (FACS), no Laboratório de Fisiologia e Neurologia Experimental, localizada na Rua Atirador Miguel Antônio da Silva Neto, s/n, Aeroporto – Mossoró-RN.

2.3 Delineamento experimental

As doses e o modelo de tratamento dos grupos experimentais foram baseados no protocolo adotado por Santos *et al.*, (2016). Os animais foram tratados por via oral (gavagem), onde os grupos experimentais (EXP) receberam a droga diluída em veículo, enquanto os animais do grupo controle (CTRL) receberam apenas o veículo. O veículo foi composto por 33% do volume em DMSO e 67% do volume em solução salina, na dose de 1,0 ml/kg de animal. Portanto, o estudo foi dividido em dois experimentos: Experimento 1 (avaliação dos efeitos diretos na exposição dos machos adultos) e Experimento 2 (avaliação dos efeitos diretos na exposição das fêmeas adultas) sobre o comportamento sexual e fertilidade.

2.3.1 Experimento 01

Ratos machos adultos previamente pesados foram alocados em três grupos experimentais: grupo CTRL (grupo controle), grupo EXP1 (grupo experimental 1), tratado com 3,0mg/kg de aripiprazol e grupo EXP 2 (grupo experimental 2), tratado com 6,0mg/kg de aripiprazol, cada grupo contendo 5 animais. O período de tratamento para os grupos CTRL, EXP1 e EXP2 foi de 28 dias, período referente a espermatoxenicidade. Adicionalmente, 15 fêmeas núlparas foram utilizadas para a realização do teste de comportamento sexual seguindo de teste de fertilidade.

Ao final do período de exposição dos ratos machos (29º dia), os animais foram submetidos à análise de comportamento sexual seguindo de acasalamento natural, para obtenção dos parâmetros de fertilidade. Estes machos, após o comportamento sexual, foram eutanasiados. As fêmeas foram mantidas durante 20 dias, para então a realização da eutanásia seguida de laparotomia para a coleta dos dados para o teste de fertilidade.

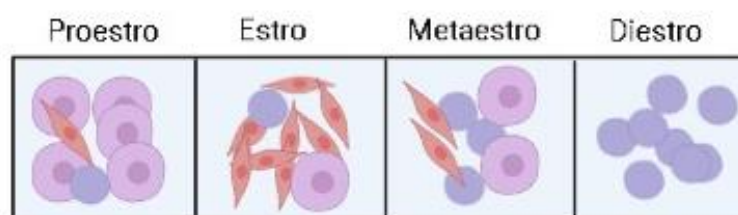
2.3.2 Experimento 02

Ratas fêmeas adultas foram previamente pesadas, e alocadas em quatro grupos experimentais: grupo CTRL, grupo EXP1 tratado com 0,3 mg/kg de aripiprazol, grupo EXP2 tratado com 3,0 mg/kg de aripiprazol e grupo EXP3 tratado com 6,0mg/kg de aripiprazol, cada grupo contendo 5 animais. O período de tratamento foi durante 15 dias, referente a 2 ciclos estrais para as fêmeas nulíparas. Durante este período, o ciclo estral foi monitorado diariamente. Ao final do tratamento as fêmeas foram submetidas à análise de comportamento sexual seguido de acasalamento natural para obtenção dos parâmetros de fertilidade. Para tal, foram colocadas para realizar o comportamento sexual com machos sexualmente maduros (n=5). Ao final do comportamento, constatada prenhez, foram mantidas durante 20 dias, para então a realização da eutanásia seguida de laparotomia para a coleta dos dados para o teste de fertilidade.

2.4 Monitoramento da ciclicidade estral das ratas

A ciclicidade das ratas durante a administração do fármaco foi monitorada individualmente através de lavados vaginais feitos com a utilização de solução salina. O lavado foi colocado em lâmina e observado sob um microscópio de luz para visualização celular e determinação da fase do ciclo estral, classificadas de acordo com a predominância do tipo celular característico em proestro (predominância de células nucleadas), estro (predominância de células queratinizadas), metaestro (presença proporcional de células nucleadas, queratinizadas e leucócitos) e diestro (predominância de leucócitos), tal como representado no desenho esquemático abaixo (Figura 02). Ao final da exposição, constatado o primeiro estro, as fêmeas eram submetidas a avaliação do comportamento sexual seguido de acasalamento natural.

Figura 02 – Desenho esquemático das populações celulares características de cada fase do ciclo estral de ratas.

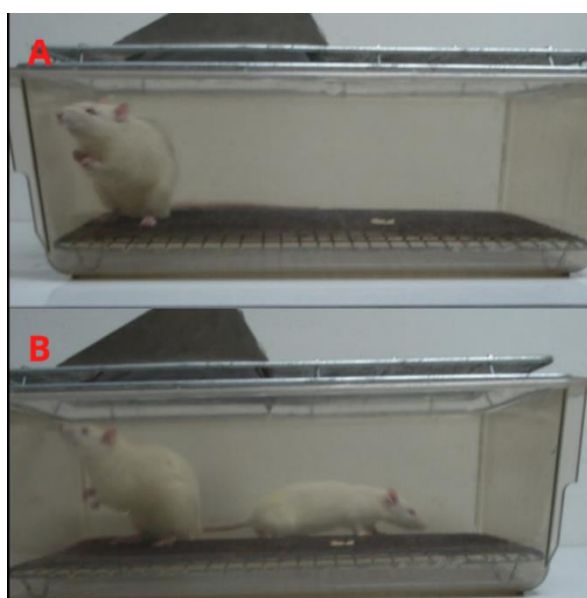


Fonte: A autora (2022)

2.5 Análise do comportamento sexual masculino

Para a observação do comportamento sexual, os ratos machos foram colocados em caixas de policarbonato (Figura 03), medindo 44x31x16 cm, cinco minutos antes da introdução de uma fêmea nulípara adulta em estro natural (receptiva).

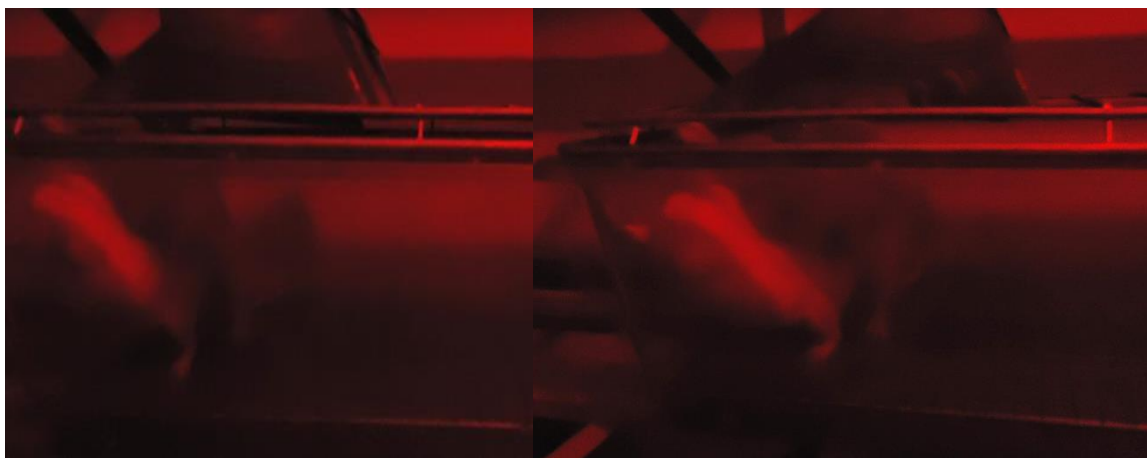
Figura 03 - Fotos representando a realização do comportamento sexual masculino. (A) Rato macho alocado isolado 5 minutos antes da introdução da fêmea receptiva. (B) Fêmea introduzida na caixa juntamente com o macho para realização do teste de comportamento sexual.



Fonte: Borges (2022)

Os animais foram observados no período escuro do ciclo com auxílio de lâmpadas vermelhas (Figura 04). Durante no máximo de 40 minutos, contados a partir da introdução da fêmea em estro, os seguintes parâmetros foram analisados: latências para a primeira monta, intromissão e ejaculação; número de montas e intromissões até a primeira ejaculação; latências da primeira monta e intromissão pós-ejaculação; número de montas e intromissões pós-ejaculação e número de ejaculações (ALHENIUS & LARSSON, 1984).

Figura 04 - Fotos representando o momento da monta seguido de intromissão durante a avaliação do comportamento sexual de rato *Wistar* macho sob luz vermelha durante o período escuro do ciclo claro/escuro.



Fonte: (Borges 2022)

Os machos que não apresentaram monta nos 10 minutos iniciais tiveram a avaliação finalizada e foram considerados sexualmente inativos. Aos que realizaram a monta, deste momento para frente, prosseguia-se o teste. Ao final o período de comportamento sexual, as fêmeas ainda eram deixadas na mesma caixa que o macho durante todo o período escuro, para finalizar o acasalamento sexual. Na manhã seguinte, era realizado lavado vaginal para a constatação de prenhez. Quando observado espermatozoides no lavado vaginal, esta fêmea era considerada prenhe, no dia gestacional zero (DG0) e então eram mantidas por vinte dias, para posterior realização das laparotomias, determinando os parâmetros de fertilidade.

2.6 Análise do comportamento sexual feminino

Para a avaliação do comportamento sexual das fêmeas, no primeiro estro após o final do período de tratamento, cada fêmea foi colocada em contato com um macho sexualmente experiente e foram avaliadas o quociente de lordose ($\text{n}^\circ \text{ lordoses} / \text{n}^\circ \text{ montas} \times 100$) por 10 montas (tentativas do macho em cobrir a fêmea). Caso a fêmea obtivesse mais de 30% era deixada com macho e na manhã seguinte era feito o lavado vaginal para confirmação da presença de espermatozoide. Após espermatozoide positivo, as fêmeas foram mantidas até o dia gestacional 20 (DG20), momento em que foram eutanasiadas por saturação anestésica seguida de decapitação e laparotomia para avaliação dos parâmetros de fertilidade.

2.7 Análise dos parâmetros de fertilidade

No DG20, as fêmeas prenhes, oriundas do comportamento sexual tanto dos grupos experimentais cujos machos foram tratados, quanto as fêmeas tratadas diretamente, foram eutanasiadas por saturação anestésica seguida de decapitação para posterior laparotomia. Foram expostos útero gravídico e ovários. Foram avaliados os fetos e quantificados os fetos vivos e mortos (Figura 05). Após a realização da coleta, limpeza e pesagem do útero gravídico e dos ovários, deste último foram obtidos os números de corpos lúteos. No útero foram ainda quantificados os números de implantações e reabsorções. A partir desses resultados, os seguintes parâmetros foram calculados: potencial de fertilidade (eficiência de implantação): locais de implantação / corpos lúteos $\times 100$; taxa de perda de pré-implantação: (número de corpos lúteos - número de implantes / número de corpos lúteos) $\times 100$; e taxa de perda pós-implantação: (número de implantes - número de fetos vivos) / número de implantes $\times 100$. Além disso foram avaliados os fetos e placentas individualmente (Figura 06), foi realizada a sexagem, determinando a quantidade exata de machos e fêmeas, e ainda foi avaliado possíveis malformações e determinado o peso individual de ambos, feto e placenta.

Figura 05 - Processo de laparotomia para avaliação dos parâmetros de fertilidade.



Fonte: Borges (2022)

Figura 06 - Fetos e respectivas placentas de um lado específico do corno uterino. Sexagem seguida de análise qualitativa de possíveis malformações seguidas de coleta do peso absoluto de feto e placenta.



Fonte: Borges (2022)

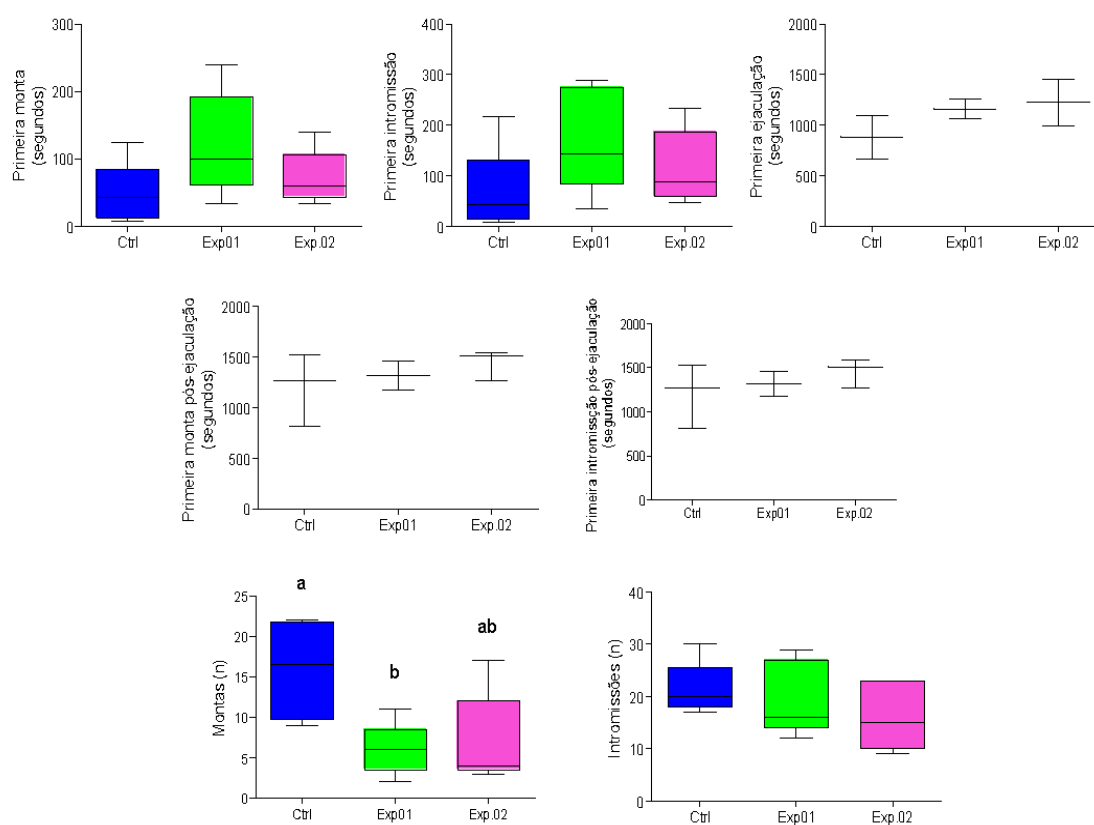
2.8 Análise estatística

Para comparação dos resultados entre os grupos experimentais, foram utilizados o teste paramétrico ANOVA, seguido de teste de Dunnett ou, teste não paramétrico de Kruskal-Wallis seguido de Dunn. As diferenças foram consideradas significativas quando $p \leq 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas pelo programa GraphPad Prism (versão 5).

3 RESULTADOS

Realizados os tratamentos experimentais, bem como a coleta dos dados, os animais foram submetidos à análise de comportamento sexual, seguido de acasalamento natural para posterior avaliação dos parâmetros de fertilidade. Para os animais do sexo masculino, foi possível observar que o grupo EXP1 foi significativamente menor ($p < 0,05$) que o grupo CTRL quando comparado o número de montas no teste de comportamento sexual (Figura 07).

Figura 07 - Comportamento sexual de ratos machos *Wistar* logo após o final do período de 28 dias de exposição ao fármaco aripiprazol. Avaliação dos parâmetros de tempo e número de montas, intromissões e ejaculações. Valores expressos como média $\pm$ E.P.M. (Teste ANOVA). Letras diferentes expressam diferença estatística ($p \leq 0,05$).



Quanto aos parâmetros do teste de fertilidade, as fêmeas utilizadas para copular com os machos tratados não apresentou diferença significativa com relação à taxa de prenhes entre os grupos CTRL, EXP1 e EXP2 (83,33 x 83,33 x 100,00 respectivamente). Por outro lado, a análise do potencial fértil revelou uma redução significada do grupo EXP2 quando comparado com o grupo CTRL (Tabela 01).

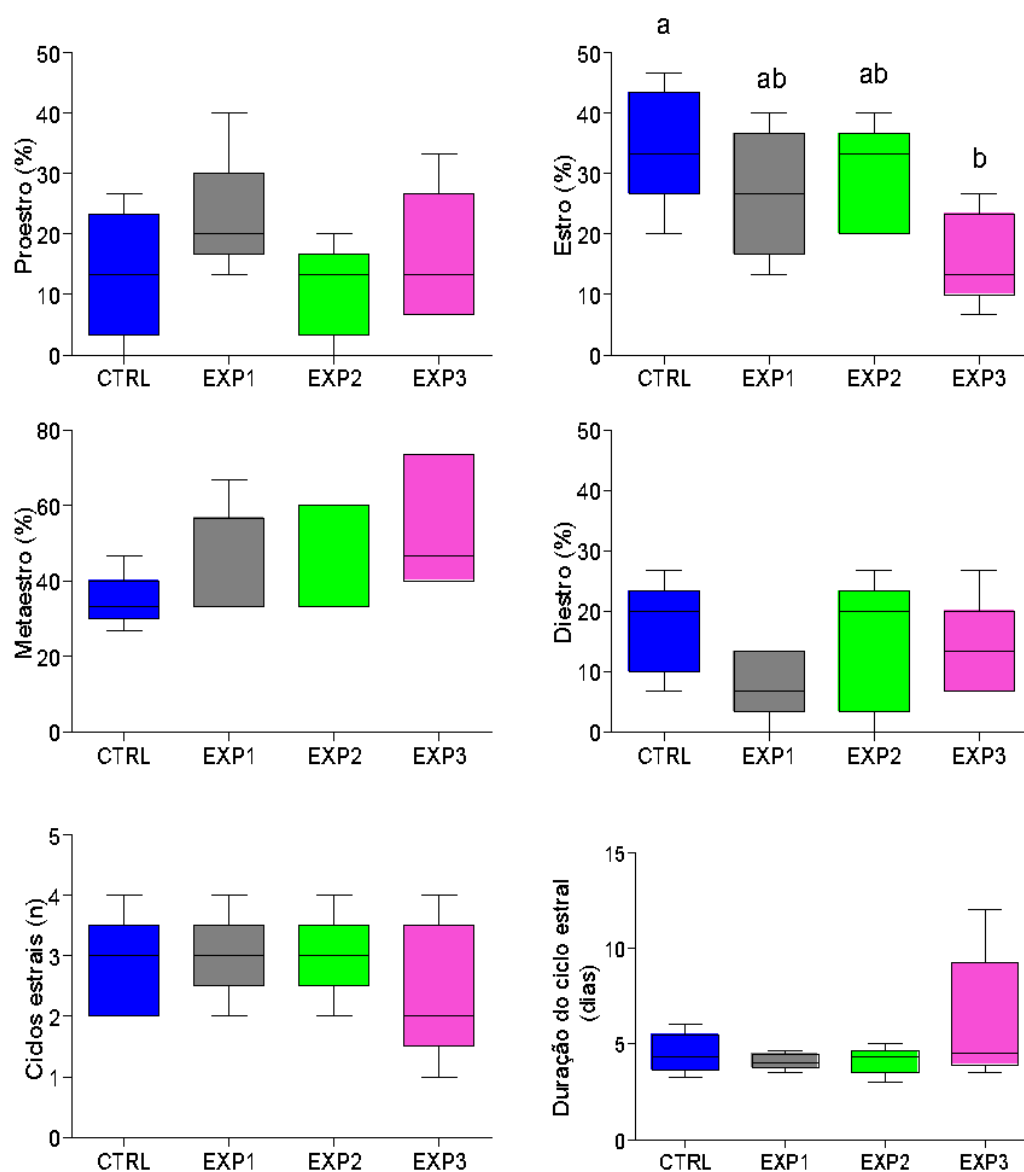
Tabela 01 – Teste de fertilidade dos ratos machos expostos ao aripiprazol durante 28 dias. Dados coletados das fêmeas prenhes oriundas do acasalamento natural com estes machos.

Parâmetros	Grupos experimentais		
	Ctrl (n=6)	Exp 01 (n=6)	Exp 02 (n=6)
¹ Taxa de prenhes (%)	83,33	83,33	100,00
¹ Potencial fértil (%)	93,00 a	85,40 ab	83,00 b
¹ Perda pré-implantacional (%)	7,000	14,60	17,00
¹ Perda pós-implantacional (%)	11,40	10,20	10,83
² Peso das fêmeas prenhes (g)	304,5 ±11,88	287,9±8,08	286,0±14,60
² Peso do útero gravídico (g)	60,74±6,17	57,84± 5,50	68,90±7,70
² Peso dos fetos (mg)	3,649±0,12	3,389±0,49	3434±0,29
² Peso da placenta (mg)	0,5134±0,01	0,5863±0,06	0,4797±0,01
³ Total de reabsorções (n)	7,00	6,00	9,00
³ Total de corpos lúteos (n)	68,00	71,00	105,00
³ Total de implantações (n)	63,00	60,00	83,00

¹ Valores expressos como porcentagem (Teste Chi-Square). ² Valores expressos como média ± EPM (Teste ANOVA). ³ Valores absolutos. Letras diferentes expressam diferença estatística ($p \leq 0,05$).

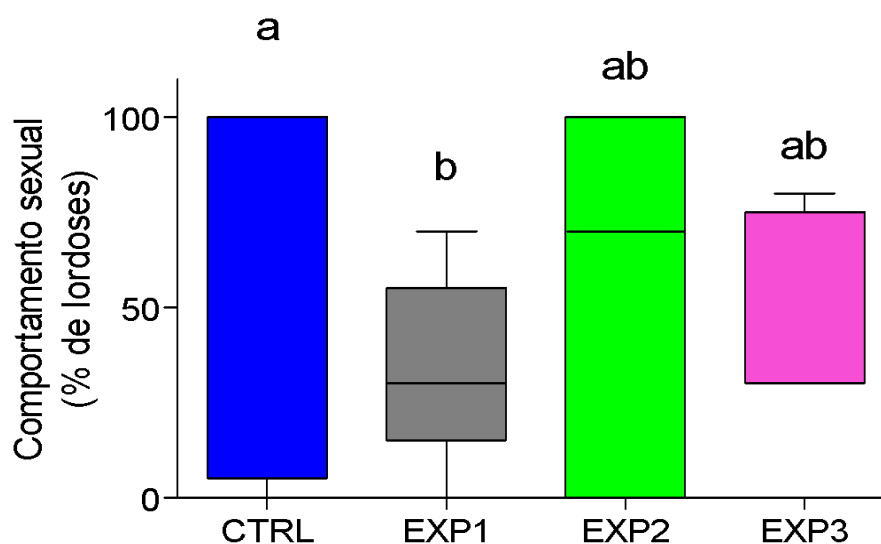
Com relação as análises das fêmeas expostas ao aripiprazol durante 2 ciclos estrais foi observado que, com relação ao monitoramento do ciclo estral, houve uma redução significativa da frequência de estros do EXP 3 quando comparado com o grupo CTRL ($p \leq 0,05$; Figura 08).

Figura 08 - Avaliação da frequência das fases do ciclo estral, assim como da duração e número de ciclos estrais durante a exposição ao aripiprazol por 15 dias. Valores expressos como média $\pm$ E.P.M. (Teste ANOVA). Letras diferentes expressam diferença estatística ($p \leq 0,05$).



Quanto ao comportamento sexual das ratas fêmeas, verificou-se que houve uma redução significativa do quociente de lordoses das fêmeas do grupo EXP1 quando comparado ao grupo CTRL (Figura 09).

Figura 09 - Comportamento sexual de fêmeas. Avaliação do quociente de lordose em fêmeas adultas expostas durante 15 dias ao aripiprazol no primeiro estro subsequente após o final do tratamento. Valores expressos como média $\pm$ E.P.M. (Teste ANOVA). Letras diferentes expressam diferença estatística ($p \leq 0,05$).



Ao avaliar os parâmetros de fertilidade das ratas fêmeas expostas ao tratamento com aripiprazol durante 15 dias, foi observado que a taxa de prenhes apresentou resultados semelhantes entre os grupos CTRL, EXP 1, EXP 2 e EXP 3 (80 - 100%). O potencial fértil também revelou que não houve diferenças estatísticas entre os grupos. Por outro lado, com relação ao peso da placenta, foi observado um aumento significativo do peso do grupo EXP3 quando comparado com o grupo CTRL e EXP3 ($0,51 \pm 0,02$ x $0,38 \pm 0,02$). O mesmo pode ser observado quanto ao peso do útero gravídico ($52,27 \pm 2,73$ x $40,78 \pm 3,25$; Tabela 02).

Tabela 02 – Teste de fertilidade das ratas fêmeas *Wistar* tratados durante 15 dias com aripiprazol.

Parâmetros	Grupos experimentais			
	Ctrl (n=5)	Exp 01 (n=5)	Exp 02 (n=5)	Exp 03 (n=5)
¹ Taxa de prenhes (%)	80,00	80,00	100	100
¹ Potencial fértil (%)	85,50	83,60	75,50	81,60
¹ Perda pré-implantacional (%)	14,50	16,40	24,50	18,40
¹ Perda pós-implantacional (%)	4,54	40,26	13,33	15,17
² Peso das fêmeas prenhes (g)	284,0 ± 6,27	250,2 ± 12,39	279,9 ± 4,04	287,4 ± 17,07
² Peso do útero gravídico (g)	40,78 ± 3,25	34,31 ± 8,35	36,82 ± 6,10	52,27 ± 2,73
² Peso dos fetos (mg)	1,979 ± 0,12	2,314 ± 0,59	2,310 ± 0,32	2,102 ± 0,12
² Peso da placenta (mg)	0,3782 ± 0,02 a	0,4961 ± 0,02 ab	0,5076 ± 0,03 ab	0,5091 ± 0,02 b
³ Total de reabsorções (n)	8,00	15,00	16,00	18,00
³ Total de corpos lúteos (n)	55,00	67,00	68,00	98,00
³ Total de implantações (n)	47,00	56,00	52,00	80,00

¹ Valores expressos como porcentagem (Teste Chi-Square). ² Valores expressos como média ± EPM (Teste ANOVA). ³ Valores absolutos. Letras diferentes expressam diferença estatística (p ≤ 0,05).

4 DISCUSSÃO

Sabe-se que o sistema 5-HT pode influenciar diretamente na função reprodutiva de vertebrados, devido à sua comunicação com o sistema de esteroides sexuais, uma via de sinalização importante, na qual pode modular diversos processos neurais, incluindo o comportamento sexual (SANTOS *et al.*, 2016). Sabendo-se que o aripiprazol age sobre receptores serotoninérgicos (GETTU & SAADABADI, 2022), esperava-se encontrar possíveis alterações no comportamento sexual dos animais.

No presente trabalho, constatou-se que o comportamento sexual tanto de ratos machos quanto de fêmeas foi afetado após a exposição subcrônica ao antipsicótico aripiprazol. Nas fêmeas, foi observado que houve uma redução do quociente de lordoses do grupo de menor dose comparado ao grupo controle. Sabe-se que o quociente de lordose reflete o quanto uma rata está receptiva (BENNETT *et al.*, 2001). Logo, se houve uma redução neste quociente, reflete-se uma redução na sua receptividade, ou seja, na sua capacidade de receber montas, na sua libido (MCEWEN *et al.*, 1977). O experimento dos ratos machos vem a corroborar com os dados das fêmeas, uma vez que demonstraram uma redução significativa no número de montas do grupo de menor dose em comparação ao grupo controle. Além disso, o número de intromissões, mesmo não estatístico, demonstrou uma tendência a diminuir quando comparado ao mesmo grupo. Para machos, um dos parâmetros que reflete alterações na libido é a monta e a intromissão, sejam elas medidas por tempo que se realiza ou, seja pelo número de vezes realizadas em um intervalo de tempo específico (GERARDIN *et al.*, 2005).

Além disso, foi demonstrado em estudos anteriores que a exposição do aripiprazol pode melhorar os níveis de prolactina em animais com hiperprolactinemia (COSTA, 2022). Prolactina, em níveis aumentados, possui efeitos prejudiciais sobre a libido dos animais de forma geral (NAHAS, *et al.*, 2006). Assim, mesmo que no presente estudo não tenham sido mensurados diretamente a concentração plasmática de prolactina, pode-se inferir que a exposição ao aripiprazol provocou uma possível alteração nos níveis deste hormônio, desencadeando repercussões sobre a libido dos animais de ambos os sexos. Por outro lado, outros fármacos que também agem sobre sistema nervoso, tal como a risperidona, foi observado que a mesma aumenta diretamente os níveis de prolactina, e isso desencadeou redução de libido (MEDEIROS, 2019) o que mais uma vez corrobora com o presente estudo, visto que a libido se demonstrou diminuído.

Podemos reforçar este achado com base no acompanhamento da ciclicidade estral das ratas expostas ao aripiprazol, uma vez que o grupo de maior dose mostrou uma redução

significativa da frequência de estros quando comparado ao grupo controle e ainda um aumento da duração de cada ciclo estral deste mesmo grupo. Para que uma fêmea esteja receptiva, ela deve estar na fase de estro, além disso, mesmo no estro, esta fêmea deve estar suscetível a montas (PRECZENHAK *et al.*, 2010).

No presente estudo, as fêmeas, além de menos receptivas, apresentaram menor frequência de estros e concomitantemente, maior duração do ciclo estral, possivelmente devido a uma alteração nos níveis normais de prolactina que também sabe-se influenciar sobre a ciclicidade dos animais (ALVISI, *et al.*, 2017).

Após as análises de comportamento sexual, fêmeas oriundas desta análise foram mantidas para realização do teste de fertilidade. Neste teste, foi observado resultado sexo-específico, em que foram observadas apenas redução significativa do potencial fértil dos machos da maior dose quando comparado ao grupo controle, sem impacto sobre as fêmeas. Até o presente momento há poucos relatos dos efeitos dos antidepressivos e antipsicóticos de segunda geração no sistema reprodutor de machos e fêmeas. Com relação à fertilidade, foi observado por Aftab & Gao (2017) efeito sexo-específico, entretanto, diferentemente do presente estudo, apenas as fêmeas demonstraram uma redução no seu potencial fértil. Possivelmente, esta diferença pode estar relacionada ao tempo de exposição, bem como às doses utilizadas, uma vez que o experimento com fêmeas do presente estudo expôs os animais apenas por 2 a 3 ciclos estrais (15 dias) e sabendo-se que para o tempo de estabilização do aripiprazol para possíveis efeitos sejam de 21 dias (GOLDSTEIN, 2000), possivelmente se, prolongada a exposição, poderíamos ter resultados semelhantes entre os grupos do sexo masculino e feminino.

Vale ressaltar que as escolhas dos tempos de exposição ao aripiprazol foram baseadas em protocolos pré-estabelecidos e amplamente difundidos como padrão para análises de toxicologia da reprodução e do desenvolvimento (OECD, 2001). Assim, justifica-se o desenho experimental e os possíveis achados diferentes da literatura quando levados em conta o sexo e o tempo de tratamento.

Além do teste de fertilidade mostrar impacto sobre o potencial fértil, ele também mostrou possíveis efeitos sobre o desenvolvimento placentário durante a gestação, uma vez que o peso das placentas no grupo de maior dose das fêmeas expostas ao aripiprazol foi estatisticamente aumentado quando comparado ao grupo controle. Na realidade, todos os grupos expostos ao aripiprazol, mesmo que não significativo, demonstraram aumento do peso placentário com relação ao grupo controle. É importante notar que a placenta sofre adaptações provocando mudanças em seu ambiente de acordo com diferentes estímulos ao longo da

gestação (ELKIN *et al.*, 2020). Sabendo que o aripiprazol é um fármaco de ação conhecida como agonista parcial de receptores dopaminérgicos (GETTU & SAADABADI, 2022) e que a placenta expressa receptores dopaminérgicos (KIM *et al.*, 1997) possivelmente deve ter ocorrido um estímulo indireto que ocasionou um aumento da atividade placentária, via estímulo de receptores D2 e que culminaram com o aumento do tamanho da placenta, sem impactar sobre o peso fetal. Outro ponto que reforça esta hipótese é fato de que estímulos a receptores D2 na placenta estão diretamente relacionados ao aumento da produção de prolactina (RANA *et al.*, 2022), hormônio este já atestado ser aumentado pela exposição ao aripiprazol.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, a exposição ao antipsicótico aripiprazol tanto para ratos machos quanto fêmeas adultas pode desencadear problemas na libido dos animais. Além disso, pôde-se ainda observar impactos deletérios sexo-específicos, uma vez que houve alterações na ciclicidade e potencial fértil dos animais. Novos estudos devem ser conduzidos a fim de determinar se tais efeitos podem impactar a longo prazo e no desenvolvimento da prole.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AFTAB, A.; GAO, K. The preclinical discovery and development of brexpiprazol for the treatment of major depressive disorder. **Drug Discovery Case History**, 12 (10): 1067 – 1081. 2017.
- AHLENIUS, S.; LARSSON, K. Apomorphine and haloperidol-induced effects on male rat sexual behavior: no evidence for actions due to stimulation of central dopamine autoreceptors. **Pharmacol Biochem Behav.** 21(3): 463 – 466. 1984.
- ALVISI, R. D.; BERBER, R. C. A.; DULLIUS, J. L.; HUCKE, E. E. T. S. Effect of stress on prolactin release in nulliparous and primiparous rats. **Scientific Electronic Archives**, 10 (2): 1 – 7. 2017.
- BENNETT, A. L.; BLASBERG, M. E.; BLAUSTEIN, J. D. Sinais sensoriais mediando a potencialização da receptividade sexual induzida pelo acasalamento em ratas. **Hormônios e Comportamento**, 40(1): 77 – 83. 2001.
- CAVARIANI, M. M. Efeitos da bupropiona sobre o comportamento sexual, parâmetros espermáticos e fertilidade de ratos machos e sobre a contratilidade do ducto epididimático in vitro. 104 f. **Dissertação**, (Biologia Celular, Estrutural e Funcional) – Faculdade de Biologia Geral e aplicada, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2013.
- COSTA, T. F. A. Tratamento cosmopolita da hiperprolactinemia e das alterações do hormônio prolactina- uma revisão bibliográfica. **In:** Repositório Digital Univag, 2022. Disponível em: <http://www.repositoriodigital.univag.com.br/index.php/biomedicina/article/view/1437>. Acesso em: 17 nov. 2022.

- ELKIN, E. R.; HARRIS, S. M., SU, A. L; LASH, L. H; LOCH-CARUSO, R. Placenta as a target of trichloroethylene toxicity. **Environmental Science: Processes & Impacts**, 22 (3): 472 – 486. 2020.
- GERARDIN, D. C. C.; PEREIRA, O. C. M.; KEMPINAS, W. G; FLORIO, J. C; MOREIRA, E. G; BERNARDI, M. M. Sexual behavior, neuroendocrine, and neurochemical aspects in male rats exposed prenatally to stress. **Physiology & behavior**, 84(1): 97 – 104. 2005.
- GETTU, N.; SAADABADI, A. Aripiprazole. **In**: StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547739/>. Acesso em: 17 nov. 2022.
- GOLDSTEIN, J. M. The new generation of antipsychotic drugs: how atypical are they?. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, 3(4): 339 – 349. 2000.
- KIM, M. O.; KIM, J. H.; CHOI, W. S.; LEE, B. H.; CHO, G. J.; ROH, S, M.; LEE, B. J.; KANG, S. G.; KIM, C. H.; BAIK, S. H. Colocalization of Dopamine D1 and D2 Receptor mRNAs in Rat Placenta. **Molecules & Cells**, 7(6): 10 – 14. 1997.
- MARCONDES, F.K.; BIANCHI, F.J.; TANNO, A.P. Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. **In**: Scielo Brasil, 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjb/a/NMS668rnQ4sdwMkrwdZPp9Q/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 17 nov. 2022.
- MCEWEN, B.S; LIEBERBURG, I.; CHAPTAL, C; KREY, L. C. Aromatization: important for sexual differentiation of the neonatal rat brain. **Hormones and Behavior**, 9(3): 249 – 263, 1977.
- MEDEIROS, C. L. M. Avaliação do efeito da risperidona e do aripiprazol sobre o comportamento tipo-autista e parâmetros oxidativos em ratos jovens: estudo pré-clínico. 74 f. **Dissertação** (Mestre em ciências da saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, 2019.
- MIOTTO, P. P. S.; ESKELSEN, M. W.; FRITZEN, M.; DUTRA, L. R. Medicamentos vencidos descartados no meio ambiente. **Revista Eletrônica Estácio Saúde**, 4 (2): 41–51.

2015. Disponível em:
<http://revistaadmmade.estacio.br/index.php/saudesantacatarina/article/viewFile/1752/878>.
 Acesso em: 17 nov. 2022.

NAHAS, E. A. P.; NETO, J. N.; PONTES, A.; DIAS, R.; FERNANDES, C. E. Estados hiperprolactinêmicos: inter-relações com o psiquismo. **Archives of Clinical Psychiatry**, 33(2): 68 – 73. 2006.

OECD, *Test No. 416: Two-Generation Reproduction Toxicity*, **OECD Guidelines for the Testing of Chemicals**, Section 4, OECD Publishing, Paris, jan. 2001. Disponível em:
https://read.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-416-two-generation-reproduction-toxicity_9789264070868-en#page1. Acesso em: 17 nov. 2022.

PACHECO, A.; QUIRINO, C. R. Comportamento sexual em ovinos. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, 34(2): 87–97. 2010.

PRECZENHAK, A. P.; SANTOS, J. B.; BOTELHO, G. G. K. Avaliação do ciclo estral de ratas wistar em função da temperatura do microambiente e das condições climáticas ambientais. In: XIX ENCONTRO ANUAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 2010, Guarapuava. **Anais eletrônicos do XIX Encontro Anual de Iniciação Científica**, Guarapuava: Universidade Estadual do Centro-Oeste - Medicina Veterinária, 2010. Disponível em:
<https://anais.unicentro.br/xixeaic/pdf/1610.pdf>. Acesso em: 17 nov. 2022.

RANA, M.; JAIN, S.; CHOUBEY, P. Prolactin and its significance in the placenta. In: *Hormones*, 2022. Disponível em:
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s42000-022-00373-y.pdf>. Acesso em: 17 nov. 2022.

SANTOS, A. H., VIEIRA, M. L.; CAMIM, N. A.; FRANCI, J. A. A.; CERAVOLO, G. S.; PELOSI, G. G.; MOREIRA, E. G.; KISS, A. C. I.; MESQUITA, S. F. P.; GERARDIN, D. C. C. In utero and lactational exposure to fluoxetine delays puberty onset in female rats offspring. **Reproductive Toxicology**, 62: 1 – 8. 2016.

SOARES, O. T. Interações medicamentosas em psiquiatria. **In:** Saúde Direta, 2014. Disponível em: <https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1330278317Psico.pdf>. Acesso em: 17 nov. 2022.

SOUZA, M. G. S.; SANTOS, C. H. R; MORENO, R. A. Mania/hipomania induzida por aripiprazol. **Archives of Clinical Psychiatry**, 37: 175 – 177. 2010.

YAMAMOTO, M. E.; Percorrendo a história do estudo do comportamento animal: origens e influências. **In:** YAMAMOTO, M. E.; VOLPATO, G. L. **Comportamento animal**. 2. ed. Editora UFRN, Natal:, 2007. p 10-24.

ANEXO

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO**
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

Mossoró, 12 de fevereiro de 2020.

PARECER 02/2020

Certifico que os projetos intitulados "INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS DIRETOS E INDIRETOS NA FISIOLOGIA ENDÓCRINO-REPRODUTIVA DE ANIMAIS EXPOSTOS IN ÚTERO AO ANTIDEPRESSIVO/ANTIPSIKÓTICO ARIPIPAZOL, protocolo n. 23091.014947/2019-47; "INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS DIRETOS E INDIRETOS NA FISIOLOGIA ENDÓCRINO-REPRODUTIVA DE RATAS WISTAR ADULTAS EXPOSTAS AO ANTIPSIKÓTICO ARIPIPAZOL, protocolo n. 23091.014949/2019-90 e INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS DIRETOS E INDIRETOS NA FISIOLOGIA ENDÓCRINO-REPRODUTIVA DE RATOS ADULTOS EXPOSTOS AO ANTIDEPRESSIVO/ANTIPSIKÓTICO ARIPIPAZOL", protocolo n. 23091.014948/2019-20.", sob a responsabilidade de Cibele dos Santos Borges – que envolvem a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica – encontra-se de acordo com os preceitos da lei 11794 de 8 de outubro de 2009 e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal Rural do Semi-Árido –UFERSA mediante resposta satisfatória ao memorando 08/2019.