

EFEITO DO ÁCIDO TÂNICO SOBRE PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS EM MODELO DE DEPRESSÃO INDUZIDO POR LPS

**KARINA PEREIRA LUDUVICO¹; NATÁLIA PONTES BONA²; NATHALIA STARK
PEDRA²; ALANA SEIXAS DE FARIAS²; LUIZA SPOHR²; FRANCIELI MORO
STEFANELLO³**

¹Universidade Federal de Pelotas – karina_luduvico@outlook.com

²Universidade Federal de Pelotas – natinhabona@hotmail.com

² Universidade Federal de Pelotas – nathaliastark@hotmail.com

² Universidade Federal de Pelotas – alana_seixasfarias@hotmail.com

² Universidade Federal de Pelotas – luizaspohr@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – fmstefanello@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A Depressão Maior (DM) é uma enfermidade neuropsiquiátrica multifatorial muito comum, que atualmente acomete cerca de 350 milhões de pessoas no mundo todo (OMS, 2017). Dentre os sintomas, estão o humor deprimido, perda de interesse e prazer, ansiedade, distúrbios do sono e apetite (OMS, 2017). O aumento da prevalência da DM ocorre em algumas condições, como na obesidade e envelhecimento, assim como em pacientes com doenças crônicas, sendo a inflamação um mecanismo comum dentre essas patologias (O'CONNOR et al., 2009).

Existem diferentes hipóteses acerca da fisiopatologia da DM, sendo uma delas a respeito do estresse oxidativo. Sabe-se que a sinalização redox desregulada é crucial na fisiopatologia e na neuropatologia desta doença. A presença excessiva de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio pode levar a mudanças estruturais e funcionais, causando injúrias celulares (MOYLAN et al., 2014).

O ácido tânico (AT) é um polifenol composto por uma molécula de glicose na parte central, além de cinco cadeias de ácido gálico ligadas por esterificação. Esta molécula é produzida pelo metabolismo secundário de plantas e faz parte do grupo dos taninos hidrolisáveis. Os taninos são substâncias fenólicas que apresentam diversas atividades farmacológicas, dentre elas destacam-se atividades antimutagênicas, anticarcinogênicas e antioxidante (BRANDÃO et al., 2008; MATTOS, 2009).

O modelo animal de depressão utilizando o lipopolissacarídeo (LPS) como indutor já é bem estabelecido na literatura, pois é capaz de causar a ativação do sistema imune inato em roedores, estando relacionado com a indução do estresse oxidativo e comportamento tipo-depressivo, tendo como um dos parâmetros o aumento no tempo de imobilidade no teste do nado forçado (TNF) e diminuição na atividade locomotora no teste do campo aberto (TCA) (O'CONNOR et al., 2009).

Neste contexto, o objetivo do trabalho foi avaliar o potencial efeito tipo-antidepressivo do AT nos TNF e TCA em camundongos submetidos ao modelo de DM induzido pelo LPS.

2. METODOLOGIA

2.1 Protocolo experimental

Foram utilizados camundongos Swiss machos, os quais foram divididos em 5 grupos experimentais, como exemplificado na figura 1: I – Controle (Salina); II – Salina + LPS; III – Fluoxetina (20 mg/kg) + LPS; IV – Ácido TÂNICO (30 mg/kg) + LPS; V – Ácido TÂNICO (60 mg/kg) + LPS. Os animais foram fornecidos e mantidos

no Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas e tiveram livre acesso à água e comida. Os experimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPel (CEEA nº 3781/2017). Os camundongos foram pré-tratados com AT ou veículo por via intragástrica (v.o) durante 7 dias, e no último dia de tratamento receberam LPS (830 µg/kg) pela via intraperitoneal ou veículo e, 24 h após, foram submetido ao TNF e TCA. Posteriormente, foi realizada a eutanásia utilizando o anestésico Isoflurano.

Grupos
I – Controle (Salina)
II – Salina + LPS
III – Fluoxetina (20 mg/kg) + LPS
IV – Ácido Tântico (30 mg/kg) + LPS
V – Ácido Tântico (60 mg/kg) + LPS

Figura 1: Divisão dos grupos experimentais e tratamentos realizados.

2.2 Ácido Tântico (AT) e Lipopolissacarídeo (LPS)

O AT e o LPS (extraído de *E. coli*, cepa O55:B5) foram obtidos da Sigma-Aldrich.

2.3 Teste do Nado Forçado (TNF)

O teste do nado forçado foi realizado de acordo com Porsolt e colaboradores (1977). O animal foi colocado individualmente em um recipiente cilíndrico aberto (diâmetro de 10 cm, altura de 25 cm), com 19 cm de água a $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$. O tempo total avaliado foi de 6 minutos, sendo os primeiros 2 minutos de adaptação e a contagem do tempo de imobilidade feita nos últimos 4 minutos (MORETTI et al., 2012). O animal foi considerado imóvel quando deixou de lutar e permaneceu flutuando imóvel na água, fazendo apenas os movimentos necessários para manter a cabeça acima da água. Uma diminuição na duração da imobilidade é indicativa de um efeito semelhante ao antidepressivo.

2.4 Teste do Campo Aberto (TCA)

Para investigar o efeito do AT no modelo de DM, os camundongos foram submetidos ao TCA. O teste foi realizado em uma caixa de madeira dividida em 9 quadrantes iguais. O número de quadrantes cruzados com as quatro patas foi o parâmetro usado para avaliar a atividade locomotora. Cada animal foi observado durante 5 minutos (WALSH & CUMMINS, 1976).

2.5 Análises estatísticas

Os dados foram analisados por ANOVA de uma via, seguido do teste post-hoc de Tukey utilizando o software GraphPad Prism 5 ®. Os resultados foram expressos como média \pm erro médio padrão e considerados significativos para $P<0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados demonstraram que os animais que receberam LPS tiveram um aumento no tempo de imobilidade avaliado no TNF ($P<0,05$). Entretanto, o

pré-tratamento com AT foi capaz de prevenir o aumento no tempo de imobilidade induzido pelo LPS nas doses de 30 mg/kg ($P<0,05$) e 60 mg/kg ($P<0,01$), demonstrando um papel tipo-antidepressivo neste parâmetro avaliado ($P<0,01$).

Em relação ao TCA, o LPS induziu uma diminuição da atividade locomotora dos animais ($P<0,05$) em comparação com o grupo controle. No entanto o AT não foi capaz de prevenir esta alteração.

Teste do Nado Forçado

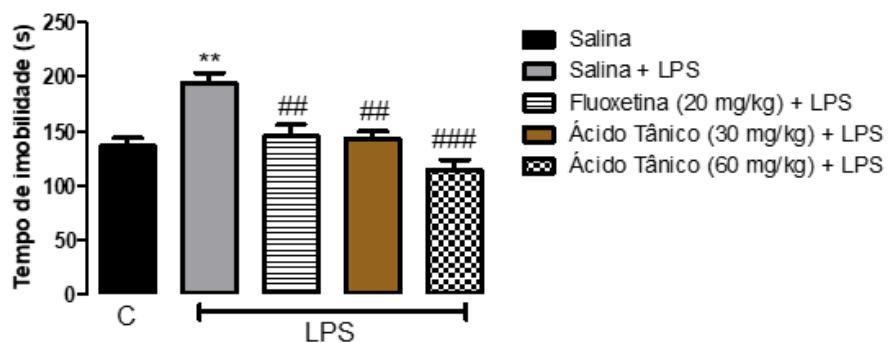


Figura 1: Efeito do tratamento com ácido tântico no tempo de imobilidade dos animais submetidos ao modelo de depressão induzido pelo LPS no teste do nado forçado. Dados expressos como média \pm S.E.M. (**) $P<0,01$ em comparação com o grupo controle; (##) $P<0,05$ em comparação com o grupo LPS; (###) $P<0,01$ em comparação com o grupo LPS.

Teste do Campo Aberto

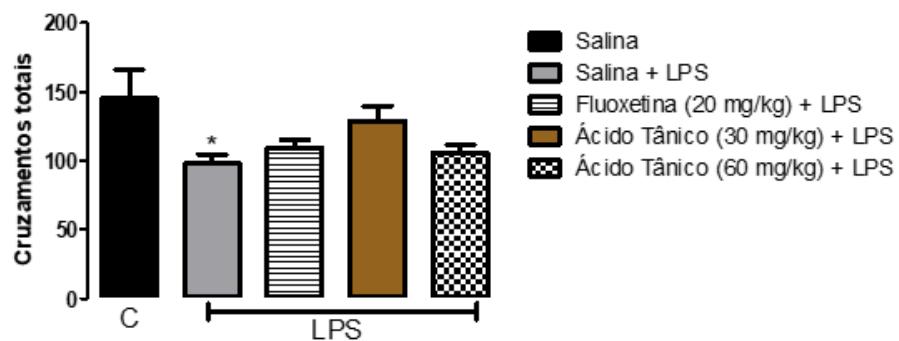


Figura 2: Efeito do tratamento com ácido tântico na atividade locomotora dos animais submetidos ao modelo de depressão induzido pelo LPS avaliada no teste do campo aberto. Dados expressos como média \pm S.E.M. (*) $P<0,05$ em comparação com o grupo controle.

O TNF foi desenvolvido por Porsolt e colaboradores em 1977, sendo desde então utilizado para avaliação da eficácia de fármacos antidepressivos e os efeitos de várias manipulações comportamentais e neurobiológicas em pesquisas básicas e pré-clínicas (CAN et al., 2012). Deste modo, compostos que apresentam efeito positivo neste teste indicam um potencial antidepressivo. Outros compostos derivados do metabolismo vegetal já foram abordados previamente na literatura, demonstrando um efeito satisfatório no TNF, dentre eles o metil jasmonato e esculetina (ZHU et al., 2016; UMUKORO et al., 2018).

4. CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos, é possível observar o papel protetor e tipo-antidepressivo do ácido tântico frente ao modelo de depressão induzido por LPS. Este polifenol foi capaz de diminuir o tempo de imobilidade dos animais do TNF, sem causar mudanças na atividade locomotora avaliada no TCA. Os

resultados demonstrados pelo AT foram semelhantes aos da fluoxetina (controle positivo). Deste modo, pode ser considerado uma alternativa visando à prevenção das alterações observadas na DM.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRANDÃO, L. F. G; COSTA, C. M. D; LACERDA, D. P; SIQUEIRA, J. M. Quality control of tannic acid from some pharmacies of campo grande city (ms), Brazil. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, p. 33-38, 2008.

MATTOS, T. C. G; Macanismo da ação antioxidante dos ácidos caféico e tânicos em sistemas contendo íons ferro. **Dissertação (Mestrado em Química)** - Programa de Pós-graduação em Química da Universidade de Brasília, 2009.

MENDES, D. B. Avaliação do potencial do ácido tânicos e do líquido extraído da castanha do caju (*Anacardium occidentale* L.) como antioxidante para o biodiesel. **Dissertação (Mestrado em Agroenergia)** – Programa de Pós-Graduação em Agroenergia da Universidade Federal do Tocantins, 2013.

CAN, A.; DAO, D. T.; ARAD, M.; TERRILLION, C. E.; PIANTADOSI, S. C.; GOULD T. D. The Mouse Forced Swim Test. **Journal of Visualized Experiments**, v. 59, p. 1-5, 2012.

ZHU, L.; NANG, C.; LUO, F.; PAN, H.; ZHANG, K.; LIU, J.; ZHOU, R.; GAO, J.; CHANG, X.; HE, H.; QIU, Y.; WANG, J.; LONG, H.; LIU, Y.; YAN, T. Esculetin attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced neuroinflammatory processes and depressive-like behavior in mice. **Physiology & Behavior**, v. 163, p. 184-192, 2016.

UMUKORO, S.; ADEBESIN, A.; AGU, G.; OMOROGBE, O.; ASEHINDE, S. B. Antidepressant-like activity of methyl jasmonate involves modulation of monoaminergic pathways in mice. **Advances in Medical Sciences**, v. 63, p. 36-42, 2018.

World Health Organization. Depression – Fact Sheet. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/> Acesso em 20 ago. 2018.

MOYLAN, S.; BERK, M.; DEAN, O. M.; SAMUNI, Y.; WILLIAMS, L. J.; O'NEIL, A.; HAYLEY, A. C.; PASCO, J. A.; ANDERSON, G.; JACKA, F. N.; MAES, M. Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress? **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, n. 45, p. 46-62, 2014.

O'CONNOR, J. C.; LAWSON, M. A.; ANDRÉ, C.; MOREAU, M.; LESTAGE, J.; CASTANON, N.; KELLEY, K. W.; DANTZER, R. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. **Molecular Psychiatry**, v. 14, n. 5, p. 511-522, 2009.

MORETTI, M.; COLLA, A.; OLIVEIRA BALEN, G.; DOS SANTOS, D. B.; BUDNI, J.; FREITAS, A. E.; FARINA, M.; SEVERO RODRIGUES, A. L. Ascorbic acid treatment, similarly to fluoxetine, reverses depressive-like behavior and brain oxidative damage induced by chronic unpredictable stress. **Journal of Psychiatric Research**, v. 46, n. 3, p. 331-340, 2012.