

## ÁCIDO GÁLICO PREVINE ALTERAÇÕES NO STATUS REDOX EM CÓRTEX CEREBRAL DE RATOS EM UM MODELO EXPERIMENTAL DE COMPORTAMENTO TIPO-MANÍACO

VÂNIA MACHADO RECARTE<sup>1</sup>; MAYARA SANDRIELLY PEREIRA SOARES<sup>2</sup>;  
LUIZA SPOHR<sup>2</sup>; ANITA AVILA DE SOUZA<sup>2</sup>; GIOVANA DUZZO GAMARO<sup>2</sup>  
ROSELIA MARIA SPANEVELLO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – varecart@yahoo.com.br

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – mspereirasoares@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – luizaspohr@hotmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – anita\_a\_avila@hotmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – giovanagamaro@hotmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – rspanevello@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

O transtorno de humor bipolar (THB) é uma doença psiquiátrica crônica e altamente debilitante (GHEDIM et al., 2012). Caracterizada por episódios alternados de depressão e mania ou hipomania.

Embora o THB seja amplamente estudado, sua fisiopatologia ainda não está totalmente elucidada (BUDNI et al., 2013, KAPCZINSKI e QUEVEDO, 2016). Entretanto, nos últimos anos, várias pesquisas abordam a relação do estresse oxidativo com o THB, em função disto, este tema tem adquirido relevância clínica, sendo que estudos têm levantado a hipótese de que ele seria parte importante da fisiopatologia e neuroprogressão do distúrbio.

O tratamento desses transtornos, geralmente, são feitos com fármacos, porém esses muitas vezes apresentam efeitos adversos. Em conjunto com a grande diferenciação da sintomatologia de acordo com cada paciente, e da dificuldade em se estabelecer uma dosagem específica sem efeitos indesejáveis, a pesquisa por tratamentos alternativos torna-se necessária (LAFER e NERY, 2011).

Neste contexto, diversos compostos têm sido estudados, entre eles, o ácido gálico (3,4,5- trihidróxibenzóico) e seus derivados que apresentam importantes propriedades biológicas, dentre as quais pode-se citar ações antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras (VERMA et al., 2013). Em função disto, o objetivo deste trabalho foi investigar os efeitos do tratamento com ácido gálico na hiperlocomção e em parâmetros de estresse oxidativo, tais como, níveis de espécies reativas de oxigênio (ERO), espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e a atividade das enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) em córtex cerebral de ratos submetidos a um modelo experimental de mania induzido por cetamina.

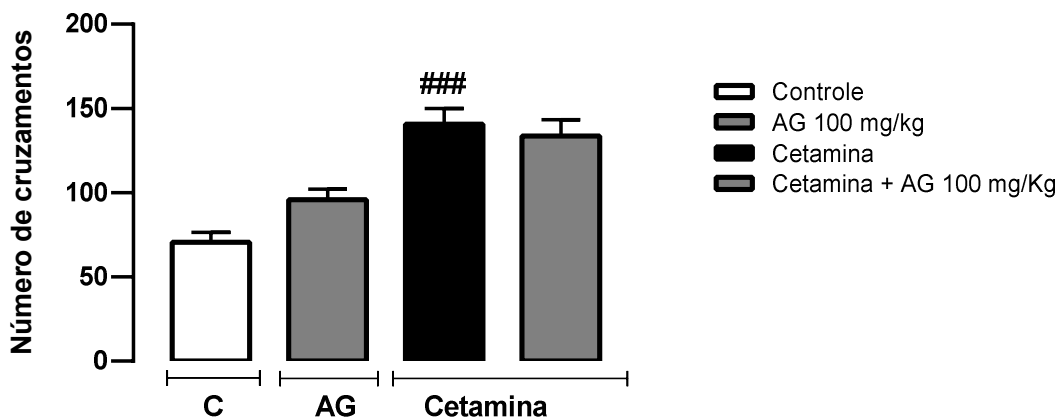
### 2. METODOLOGIA

Ratos adultos *Wistar* foram divididos em quatro grupos: I (salina); II (ácido gálico 100 mg/Kg); III (cetamina); IV (cetamina + ácido gálico 100 mg/Kg). Estes foram pré-tratados com veículo ou ácido gálico por 14 dias por via oral. Entre o 8º e 14º dia, os animais também receberam cetamina (25 mg/Kg, i.p.) ou salina. No 15º dia de tratamento, os animais receberam uma única injeção de cetamina ou salina e a atividade locomotora foi avaliada através do teste do campo aberto.

Após, os animais foram submetidos à eutanásia e o córtex cerebral coletado para análise dos parâmetros de estresse oxidativo. Todos os procedimentos envolvendo os animais foram aprovados pelo Comitê de Ética e Experimentação Animal da UFPel (CEEAA 4609-2015). Os dados foram analisados usando análise de variância (One-way-ANOVA), seguido do Teste de Tukey. Expressos como média  $\pm$  erro padrão. Os resultados foram considerados significativos quando  $P \leq 0,05$ .

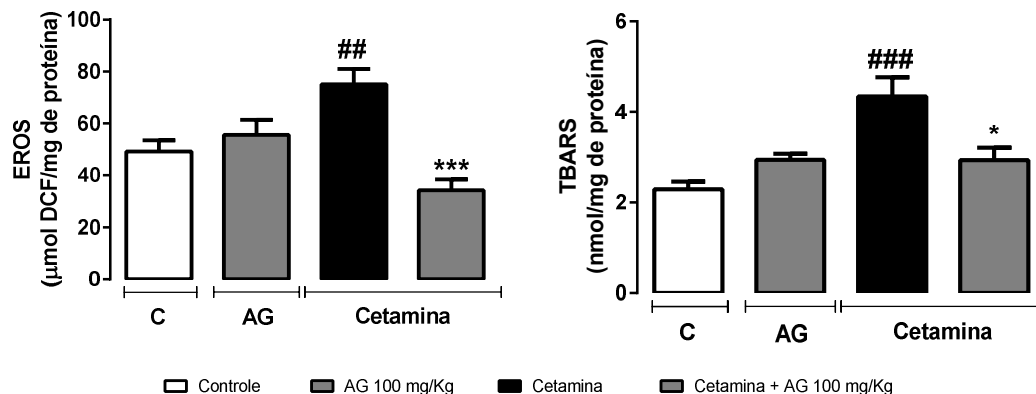
### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados demonstraram que o tratamento com cetamina induziu hiperlocomução nos animais no teste do campo aberto, quando comparado com o grupo controle ( $P < 0,001$ ), entretanto, o ácido gálico não foi capaz de prevenir este efeito (Figura 1).



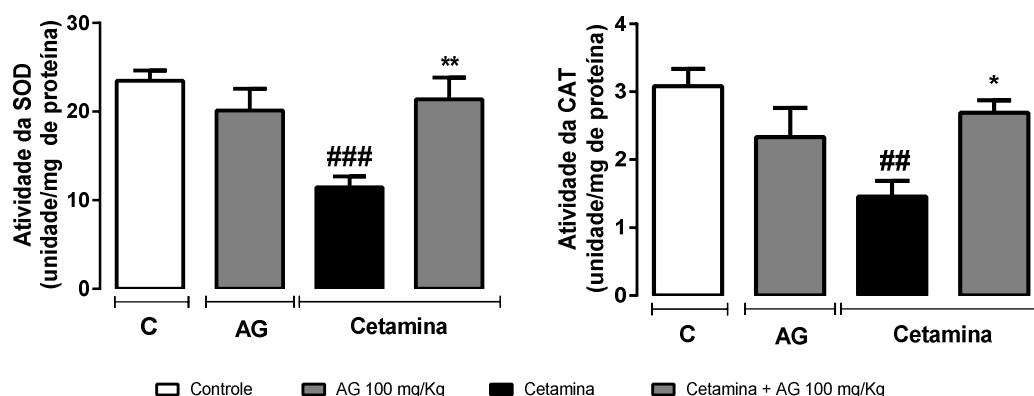
**Figura 1:** Efeitos do tratamento com ácido gálico (100 mg/Kg) na hiperlocomução induzida com cetamina no teste do campo aberto. Dados expressos em média  $\pm$  erro padrão. (###) Denota  $P < 0,001$  quando comparado com o grupo controle.

O tratamento com cetamina também causou aumento em níveis de EROS e TBARS em córtex cerebral ( $P < 0,05$ ) e o pré-tratamento com ácido gálico foi capaz de prevenir esta alteração (Figura 2).



**Figura 2:** Efeitos do tratamento com ácido gálico (100 mg/Kg) em níveis de espécies reativas de oxigênio (EROS) e espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) em córtex cerebral de ratos submetidos ao comportamento tipo-maníaco induzido por cetamina. Dados expressos em média  $\pm$  erro padrão. (##) indica  $P < 0,01$  e (###)  $P < 0,001$  quando comparado com o grupo controle. (\*) indica  $P < 0,05$  e (\*\*\*)  $P < 0,001$  quando comparado com o grupo veículo/cetamina.

Em relação às enzimas antioxidantes, a administração de cetamina induziu a diminuição da atividade da SOD e CAT no córtex cerebral ( $P < 0,05$ ) quando comparado com o grupo controle. O tratamento com ácido gálico foi capaz de prevenir esta alteração (Figura 3).



**Figura 3:** Efeitos do tratamento com ácido gálico (100 mg/Kg) na atividade da superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) em córtex cerebral de ratos submetidos ao comportamento tipo-maníaco induzido por cetamina. Dados expressos em média  $\pm$  erro padrão. (##) indica  $P < 0,01$  e (###)  $P < 0,001$  quando comparado com o grupo controle. (\*) indica  $P < 0,05$  e (\*\*)  $P < 0,01$  quando comparado com o grupo veículo/cetamina.

Os resultados deste estudo demonstram que a administração de cetamina induziu hiperlocomução nos animais. Sendo que a hiperatividade é um sintoma observado em pacientes durante a fase maníaca (DREVETS et al., 2008). Entretanto o ácido gálico não foi capaz de prevenir esta alteração induzida por cetamina.

O ácido gálico mostrou-se bastante promissor em prevenir os danos oxidativos induzidos pela cetamina, diminuindo os níveis de EROS e TBARS e aumentando a atividade das enzimas antioxidantes. Sabe-se que o estresse oxidativo contribui para o desenvolvimento de vários transtornos psiquiátricos, incluindo o THB (GHANIZADEH e BERK, 2013). A vulnerabilidade do sistema nervoso é decorrente de suas características estruturais e metabólicas como alto consumo de oxigênio, grandes quantidades de cadeias lipídicas insaturadas, abundância de íons metálicos e baixa disponibilidade de enzimas antioxidantes (GU et al., 2008).

Já tem sido relatado na literatura que pacientes com THB durante a fase maníaca apresentam aumento nos níveis séricos de TBARS quando comparados com os controles saudáveis (TSAI e HUANG, 2015). Além disso, estudos prévios também já demonstraram uma diminuição das enzimas SOD e CAT e os níveis de

glutaciona em indivíduos com THB comparados com os controles (GHANIZADEH e BERK, 2013). Considerando que esses achados sustentam a hipótese que o estresse oxidativo está envolvido na neuroprogressão do THB, torna-se de grande importância estudar compostos que apresentem potencial antioxidante com a finalidade de buscar novos alvos terapêuticos para o tratamento deste distúrbio.

Neste contexto, é importante ressaltar que vários estudos já relataram que o ácido gálico possui ações neuroprotetoras em diferentes modelos experimentais (DAGLIA et al., 2014; CHHILLAR e DHINGRA, 2012). Esses efeitos benéficos têm sido atribuídos a atividade antioxidante deste composto.

#### 4. CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo sugerem que o efeito neuroprotetor do ácido gálico em um modelo de mania está associado com a ação antioxidante deste composto. Assim, o ácido gálico pode ser um promissor agente terapêutico para o tratamento das disfunções neurológicas associadas ao episódio maníaco.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BUDNI, J.; VALVASSORI, S.S.; QUEVEDO, J. Biological mechanisms underlying neuroprogression in bipolar disorder. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v.35, n.1, p.1-2, 2013.

CHHILLAR, R e DHINGRA, D. Antidepressant-like activity of gallic acid in mice subjected to unpredictable chronic mild stress. **Fundamental and Clinical Pharmacology**, 2012.

DAGLIA, M; AVIANNA, Di L; SEYED, F.N, TALAS, S.Z, SEYED, M.N. Polyphenols: well beyond the antioxidant capacity: gallic acid and related compounds as neuroprotective agents: you are what you eat! **Current Pharmaceutical Biotechnology**. v.15, n.4, p. 362–372, 2014.

DREVETS, W.; PRICE, J.; FUREY, M. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. **Brain Structure and Function**, v.213, p. 93-118, 2008.

GHANIZADEH, A.; BERK, M. Molecular hydrogen: an overview of its neurobiological effects and therapeutical potential for bipolar disorder and schizophrenia. **Medical Gas Research**, v.11, n.3, p. 1-6, 2013.

GHEDIM, F. V.; FRAGA, D. de B.; DEROZA, P. F.; OLIVEIRA, M. B.; VALVASSORI, S. S.; STECKERT, A. V.; BUDNI, J. DAL-PIZZOL, F.; QUEVEDO, J.; ZUGNO, A. L. Evaluation of behavioral and neurochemical changes induced by ketamine in rats: implications as an animal model of mania. **Journal of Psychiatric Research**, v. 46, n. 12, p. 1569-1575, 2012.

GU, F.; ZHU, M.; SHI, J.; HU, Y.; ZHAO, Z. Enhanced oxidative stress is an early event during development of Alzheimer-like pathologies in presenilin conditional knock-out mice. **Neuroscience Letters**, v.440, p.44-48, 2008.

KAPCZINSKI, F.; QUEVEDO, J. (Org.). **Transtorno bipolar: teoria e clínica**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

LAFER, B.; NERY, F.G. Tratamento da Depressão Unipolar. **Revista Debates em Psiquiatria**, v.5, n.1, p.14-20, 2011.

TSAI, M.; HUANG, T. Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) is a state biomarker of oxidative stress in bipolar patients in a manic phase. **Journal of Affective Disorders**, v. 173, p.22-26, 2015.

VERMA, S.; SING, A.; MISHRA, A. Gallic acid: molecular rival of cancer. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v.35, n.3, p. 473-485, 2013.