

## EFEITO TIPO-ANTIDEPRESSIVO DO EXTRATO DE *RUBUS SP.* EM MODELO ANIMAL DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

JULIANE TORCHELSEN SARAIVA<sup>1</sup>; JULIANE DE SOUZA CARDOSO<sup>2</sup>;  
CLAITON LEONETI LENCINA<sup>3</sup>; FERNANDA CARDOSO TEIXEIRA<sup>4</sup>; FRANCIELI MORO STEFANELLO<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – julianetorchelsen@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – ju.souza591@gmail.com

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

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – fe.t@hotmail.com

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas – fmstefanello@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) é um grupo de doenças metabólicas de alta prevalência, tendo em vista que as estimativas globais de 2019 apontavam que 463 milhões de adultos sofriam dessa patologia (IDF, 2019). Dentre os tipos de DM existentes, destaca-se a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que possui sua fisiopatologia baseada na resistência à ação da insulina e insuficiente aumento compensatório da secreção desse hormônio, resultando em hiperglicemia (ADA, 2014). Ressalta-se que o transtorno depressivo maior (TDM) é uma das doenças psiquiátricas mais comuns em pacientes diabéticos (MANSORI et al., 2019). Nesse contexto, pesquisadores demonstram que ocorre uma relação bidirecional entre DM2 e TDM (SEMENKOVICH et al., 2015).

Em virtude do envolvimento entre essas complexas patologias, associado aos efeitos colaterais ocasionados pelos medicamentos disponíveis atualmente para o tratamento de ambas as doenças (ERIKSSON et al. 2016; PENN e TRACY, 2012), torna-se necessária a busca por novas alternativas farmacológicas. Neste sentido, os produtos naturais possuem diversas propriedades terapêuticas, onde o fruto *Rubus sp.*, conhecido popularmente como amora, destaca-se por conter uma ampla variedade de compostos fenólicos, tornando-o um potente agente antioxidante (SKROVANKOVA et al., 2015), neuroprotetor (TAVARES et al., 2013) e anti-hiperglicêmico (STEFANUT et al., 2013). Considerando o exposto, o objetivo deste trabalho foi investigar o efeito tipo-antidepressivo do extrato de *Rubus sp.* em modelo animal de DM2 induzido por dieta hiperlipídica (DHL) e estreptozotocina (STZ).

### 2. METODOLOGIA

Foram utilizados ratos Wistar machos adultos fornecidos pelo Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) e todos os procedimentos envolvendo os animais foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPEL (CEEA nº 4757/2015). Os animais foram divididos em 4 grupos, sendo eles: I – Controle (dieta padrão e água); II – DM2 + água (DHL e água); III – DM2 + metformina (DHL e metformina (250 mg/kg)) e IV – DM2 + *Rubus sp.* (DHL e extrato de *Rubus sp.* (100 mg/kg)). A água, a metformina e o extrato foram administrados por via intragástrica uma vez ao dia. A DM2 foi induzida por DHL durante três semanas seguida de administração intraperitoneal de STZ (35 mg/kg) em dose única (SRINIVASAN et al. 2005).

O comportamento tipo-depressivo foi avaliado pela duração total da imobilidade no teste do nado forçado (TNF), onde ao serem colocados individualmente em um recipiente cilíndrico aberto com água, foi observado,

durante 5 minutos, o tempo em que esses animais permaneceram imóveis (KASTER et al., 2007). Além disso, a fim de se desprezar possíveis efeitos locomotores que pudessem influenciar no desempenho durante o TNF, foi realizado o teste do campo aberto (TCA), que consiste em colocar os animais individualmente em uma caixa demarcada com quadrantes e, durante 5 minutos, avaliar o número de quadrantes cruzados pelos animais com as todas as patas (GAZAL et al., 2014). Após a realização dos testes comportamentais, os animais foram eutanasiados e o sangue coletado para a separação do soro, que foi utilizado para mensurar a glicemia. Foi possível observar um aumento nos níveis glicêmicos nos animais que receberam a DHL associada ao STZ, comprovando a indução da hiperglicemia encontrada no modelo de DM2.

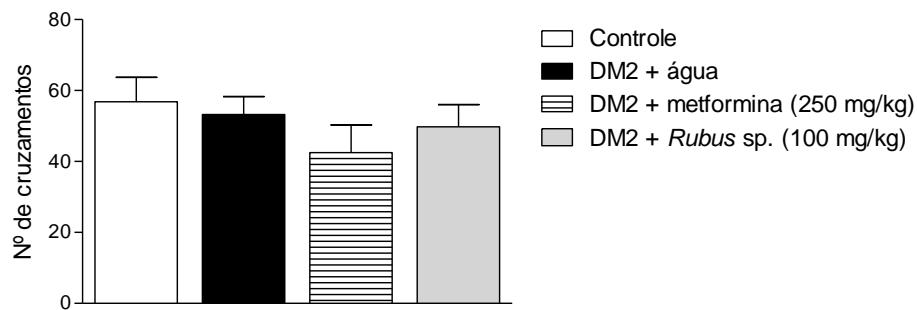
Os dados foram analisados utilizando o software GraphPad Prism 5 por ANOVA de uma via seguida do teste *post-hoc* de Tukey, considerando  $P<0,05$  como diferença significativa.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 1 apresenta o resultado referente ao TCA, onde podemos visualizar que não ocorreram alterações significativas entre os grupos, ou seja, não foi observado nenhum efeito locomotor que pudesse influenciar no TNF. No resultado referente ao TNF representado na Figura 2, observa-se que houve um aumento do tempo de imobilidade no grupo DM2 + água (II) em relação ao grupo controle, demonstrando um efeito tipo-depressivo. Por outro lado, a administração de metformina e o extrato de *Rubus* sp. foram capazes de prevenir essa alteração.

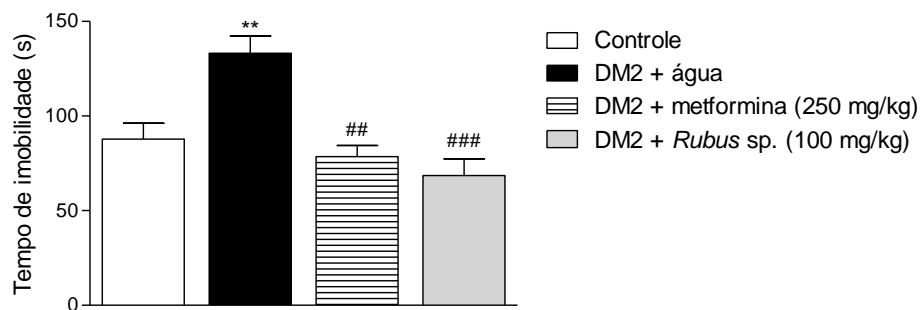
De acordo com OLIVEIRA et al. (2018), o fruto *Psidium cattleianum*, também rico em compostos fenólicos, foi capaz de prevenir o efeito tipo-depressivo induzido em animais submetidos ao modelo de síndrome metabólica. Além disso, a administração do extrato de mirtilo, um fruto com composição semelhante ao *Rubus* sp. (SKROVANKOVA et al., 2015), foi capaz de reduzir o tempo de imobilidade dos camundongos no teste de suspensão da cauda, sugerindo que a composição deste fruto pode ser responsável pelo efeito tipo-antidepressivo (GAPSKI et al., 2019). Ademais, o *Rubus* sp. possui capacidade antioxidante, influenciada consideravelmente pelos compostos fenólicos, como as antocianinas, presentes em sua composição (SKROVANKOVA et al., 2015). Ressalta-se que o estresse oxidativo está comumente relacionado a diversas patologias, inclusive a DM2 (REHMAN e AKASH, 2017) e a TDM (MOYLAN et al., 2014), sendo assim, torna-se interessante o manejo de frutos com compostos antioxidantes frente a essas doenças.

Figura 1: Teste do campo aberto



**Figura 1.** Efeito do extrato de *Rubus* sp. no teste do campo aberto em ratos submetidos ao modelo de DM2. Dados expressos como média  $\pm$  erro padrão médio ( $n=3-6$ ).

Figura 2: Teste do nado forçado



**Figura 2.** Efeito do extrato de *Rubus* sp. no teste do nado forçado em ratos submetidos ao modelo de DM2. Dados expressos como média  $\pm$  erro padrão médio ( $n=5-6$ ). \*\* $P<0,01$  comparado ao grupo controle. \*\*\* $P<0,001$  e ## $P<0,01$  comparado ao grupo DM2 + água.

#### 4. CONCLUSÕES

Os resultados encontrados nesse estudo demonstram que a administração de extrato de *Rubus* sp. foi capaz de reduzir o tempo de imobilidade dos animais no TNF, o que indica um efeito tipo-antidepressivo. Dessa forma, esse fruto pode atuar de forma preventiva no TDM observado em pacientes portadores de DM2.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADA. **Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus**. American Diabetes Association Diabetes Care, jan. 2014. Acessado em 02 set. 2019. Online. Disponível em: [https://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement\\_1/S81](https://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S81).
- ERIKSSON, J. W.; BODEGARD, J.; NATHANSON, D.; THURESSON, M.; NYSTROM, T.; NORHAMMAR, A. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and allcause mortality. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v.117, p.36-47, 2016.
- GAPSKI, A.; GOMES, T. M.; BREDUN, M. A.; FERREIRA-LIMA, N. E.; LUDKA, F. K.; BORDIGNON-LUIZ, M. T.; BURIN, V. M. Digestion behavior and antidepressant-like effect promoted by acute administration of blueberry extract on mice. **Food Research International**, v.125, p.108618, 2019.

- GAZAL, M., ORTMANN, C. F.; MARTINS, F. A.; STRECK, E. L.; QUEVEDO, J.; DE CAMPOS, A. M.; STEFANELLO, F. M.; KASTER, M. P.; GHISLENI, G.; REGINATTO, F. H.; LENCINA, C. L. Antidepressant-like effects of aqueous extract from *Cecropia pachystachya* leaves in a mouse model of chronic unpredictable stress. **Brain Research Bulletin**, v.108, p.10-17, 2014.
- IDF. **IDF Diabetes Atlas 9th edition**. International Diabetes Federation, 2019. Online. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>.
- KASTER, M. P.; BUDNI, J.; BINFARE, R. W.; SANTOS, A. R.; RODRIGUES, A. L. The inhibition of different types of potassium channels underlies the antidepressant-like effect of adenosine in the mouse forced swimming test. **Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v.31, p.690-696, 2007.
- MANSORI, K.; SHIRAVAND, N.; SHADMANI, F. K.; MORADI, Y.; ALLAHMORADI, M.; RANJBARAN, M.; AHMADI, S.; FARAHANI, A.; SAMII, K.; VALIPOUR, M. Association between depression with glycemic control and its complications in type 2 diabetes. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v.13, p.1555-1560, 2019.
- 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**, v.45, p.46-62, 2014.
- OLIVEIRA, P. S. et al. Southern Brazilian native fruit shows neurochemical, metabolic and behavioral benefits in an animal model of metabolic syndrome. **Metabolic Brain Disease**, v.32, p.1551-1562, 2018.
- PENN, E.; TRACY, D. K. The drugs don't work? antidepressants and the current and future pharmacological management of depression. **Therapeutic Advances of Psychopharmacology**, v.2, p.179-188, 2012.
- REHMAN, K; AKASH, M. S. H. Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked? **Journal of Cellular Biochemistry**, v.118, p.3577–3585, 2017.
- SEmenkovich, K.; Brown, M. E.; Svrankic, D. M.; Lustman, P. J. Depression in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence, Impact, and Treatment. **Drugs**, v.75, p.577–587, 2015.
- SKROVANKOVA, S.; SUMCZYNSKI, D.; MLCEK, J.; JURIKOVA, T.; SOCHOR, J. Bioactive compounds and antioxidant activity in different types of berries. **International Journal of Molecular Sciences**, v.16, p.24673-24706, 2015.
- SRINIVASAN, B.; et al. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: A model for type 2 diabetes and pharmacological screening. **Pharmacological Research**, v.52, p.313-320, 2005.
- STEFANUT, M. N.; CATA, A.; POP, R.; TANASIE, C.; BOC, D.; IENASCU, I.; ORDODI, V. Anti-hyperglycemic effect of bilberry, blackberry and mulberry ultrasonic extracts on diabetic rats. **Plants Foods for Human Nutrition**, v.68, p.378-384, 2013.
- TAVARES, L.; FIGUEIRA, I.; MCDOUGALL, G. J.; VIEIRA, H. L. A.; STEWART, D.; ALVES, P. M.; FERREIRA, R. B.; SANTOS, C. N. Neuroprotective effects of digested polyphenols from wild blackberry species. **European Journal of Nutrition**, v.52, p.225-236, 2013.