



## EFEITOS DE UMA DIETA COM AZEITE DE OLIVA DURANTE A GESTAÇÃO E LACTAÇÃO SOBRE A PATOGÊNESE DA DEPRESSÃO EM ANIMAIS SUBMETIDOS À SEPARAÇÃO MATERNA NO INÍCIO DA VIDA

ARIADNI MESQUITA PERES<sup>1</sup>; ALESSANDRA GONÇALVES MACHADO<sup>2</sup>; ANA CAROLINE SILVA SILVEIRA<sup>2</sup>; ANDRESSA ARAUJO TRINDADE<sup>2</sup>; ANGÉLICA KONRATH<sup>2</sup>; RACHEL KROLOW<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul – [ariadnimperes@gmail.com](mailto:ariadnimperes@gmail.com)

<sup>2</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>3</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul - [krolowrachel@yahoo.com.br](mailto:krolowrachel@yahoo.com.br)

### 1. INTRODUÇÃO

A relação entre mãe e filhote logo após o nascimento é de extrema importância para o desenvolvimento e maturação encefálica dos roedores, pois durante esse período a mãe exerce um comportamento que visa nutrir, proteger e aquecer os filhotes, até que eles possam sobreviver sozinhos. Intervenções nessa relação, como a separação materna (SM), causam uma ruptura na ligação mãe-filhote, podendo desencadear um comportamento do tipo depressivo tanto nas mães quanto na prole (Swain et al., 2007), sugerindo assim que a SM seja um ótimo modelo para estudar a depressão (Cryan et al., 2002; Eklund et al., 2009).

Outro aspecto importante a se considerar durante o período perinatal é o estado nutricional das mães, um fator extremamente relevante para o ambiente intra-uterino. A fisiologia da prole pode ser alterada dependendo da qualidade e/ou quantidade de alimento ingerido, programando o metabolismo periférico e central na idade adulta, influenciando assim a ocorrência de doenças ao longo da vida (Reynolds et al., 2017; Kereliuk et al., 2017).

Como diversas pesquisas têm estudado a influência da dieta materna na patogênese da depressão, o azeite de oliva (AO) se torna interessante nesse contexto devido ao seu potencial efeito anti-inflamatório e neuroprotetor (PASE et al., 2015). Ainda, alguns estudos vêm demonstrando que há uma melhora cognitiva com o uso de dietas ricas em AO, e que isso pode ser atribuído à alterações em biomoléculas envolvidas no metabolismo energético, nos marcadores do estresse oxidativo e nos fatores neurotróficos (ZHENG et al., 2015). Outra característica do AO é a presença de compostos fenólicos que agem como antioxidantes, capazes de sequestrar os radicais livres, protegendo as células contra danos oxidativos e contribuindo significativamente para melhora da saúde (Cicerale et al., 2010).

A depressão é uma doença multifatorial que envolve alterações em diversos mecanismos celulares, como processos inflamatórios, desbalanço oxidativo, alterações no metabolismo energético e em processos relacionados à plasticidade cerebral e memória (Anderson, 2018). Diante disso, este estudo tem como objetivo investigar a possibilidade de uma dieta contendo AO no período gestacional/lactacional afetar a emocionalidade, memória e moléculas envolvidas com a plasticidade cerebral e balanço oxidativo no hipocampo dorsal de ratos adultos que foram submetidos à SM.

## 2. METODOLOGIA

Após a aprovação no comitê de ética (CEUA/UFRGS 35372), ratas Wistar no primeiro dia gestacional foram alocadas em dois grupos de acordo com a dieta: mães alimentadas com ração padrão + óleo de soja (OS) ou mães alimentadas com ração padrão + AO. As dietas oferecidas eram isocalóricas e foram preparadas utilizando farelo da ração padrão fornecidas pelo biotério (Nuvilab®) acrescidas de 4% de OS ou AO.

No dia do nascimento da prole, considerado dia pós-natal 0, os grupos foram subdivididos conforme o protocolo de SM em: Intacto OS; Intacto AO; Separado OS e Separado AO. Os grupos de animais que não passaram por nenhuma intervenção até o desmame foram chamados de grupo intacto. O protocolo de SM ocorreu do dia pós-natal 1 ao 10, por um período de 3 horas por dia (ciclo claro).

No desmame, dia pós-natal 21, os filhotes foram randomizados e separados por sexo, e passaram a receber ração padrão do biotério. O consumo e o peso corporal passaram a ser monitorados. No dia pós-natal 60 os animais foram submetidos ao teste de campo aberto para avaliar a atividade locomotora. Nos dias pós-natais 61 e 62, a tarefa de reconhecimento de objetos foi realizada para avaliar a memória de curta e longa duração. Por fim, nos dias pós-natais 80 e 81 os animais passaram pela tarefa de nado forçado a fim de avaliar o comportamento do tipo depressivo. A eutanásia foi realizada no dia pós-natal 90 por decaptação, o o hipocampo dorsal (HD) foi dissecado e coletado.

O imunoconteúdo de sirtuína -1 (SIRT1), proteína de densidade pós-sináptica 95 (PSD95) e sinaptofisina foi avaliado no HD por western blotting. Para avaliar o balanço oxidativo, foram realizadas análises da atividade da superóxido-dismutase (SOD), glutatona peroxidase (GPx) e catalase (CAT), além do conteúdo total de tióis.

O ciclo estral das fêmeas foi determinado após cada tarefa comportamental e no dia da eutanásia.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para as análises, utilizou-se Anova de Medidas Repetidas ou de três vias (utilizando SM, dieta e sexo como fatores) e os dados foram expressos como média  $\pm$  EPM.

O consumo calórico de todos os animais aumentou ao longo do tempo ( $p < 0,001$ ). Em relação ao peso corporal, todos os animais tiveram um aumento de peso ao longo do tempo, sendo que os machos que passaram pela SM tiveram um maior ganho de peso ( $p < 0,001$ ), porém machos que receberam AO tiveram uma prevenção a esse ganho de peso ( $p < 0,001$ ).

Não houve diferença entre os grupos ( $p > 0,05$ ) na atividade locomotora dos animais, apenas fêmeas apresentaram maior atividade do que os machos ( $p = 0,002$ ), o que já é relatado na literatura. Em relação a tarefa de reconhecimento de objetos, não foram encontradas diferenças entre os grupos em nenhuma das análises (memória de curta e longa duração) ( $p > 0,05$ ).

Com relação ao comportamento do tipo depressivo, foi avaliado o tempo de imobilidade no teste de nado forçado. Houve uma interação entre sexo e SM ( $p = 0,049$ ), onde machos separados tiveram maior tempo de imobilidade, o que caracteriza comportamento do tipo depressivo.

Com relação ao balanço oxidativo no HD, a dieta contendo AO aumentou a atividade das enzimas antioxidantes SOD e catalase ( $p < 0,001$ ). Ainda, houve uma interação (sexo x SM x dieta) em relação à GPx ( $p = 0,032$ ), mostrando que ratos



machos separados AO preveniram a redução na atividade de GPx causada pela SM. O conteúdo total de tióis mostrou uma interação entre sexo x dieta, indicando que ratos machos provenientes de mães que receberam AO, possuem menor conteúdo total de tióis ( $p=0,003$ ), e uma interação entre SM x dieta, onde ratos machos separados AO apresentaram menor conteúdo total de tióis, enquanto que fêmeas do mesmo grupo apresentaram um aumento no conteúdo total de tióis ( $p<0,05$ ).

Ao avaliar proteínas envolvidas com a plasticidade cerebral no HD, obteve-se os seguintes resultados: não houve diferença entre os grupos com relação ao imunoconteúdo de PSD95 ( $p>0,05$ ). Observou-se um efeito do sexo, onde machos apresentaram maior imunoconteúdo de sinaptofisina ( $p=0,013$ ) e em relação a SIRT1, ocorreu uma interação entre sexo e SM, onde machos separados tiveram um menor imunoconteúdo de SIRT1 ( $p=0,002$ ).

Apesar de o AO prevenir o ganho de peso causado pela SM e melhorar a atividade antioxidante, ele não foi capaz de prevenir o comportamento depressivo causado pela SM. Também observamos uma redução no imunoconteúdo de SIRT1 nos machos SM que também apresentaram comportamento depressivo. Um estudo mostrou que indivíduos depressivos possuem uma diminuição da SIRT1 (Lo lacono, et al., 2015), indicando que essa proteína está envolvida na patologia da depressão. No presente estudo, os fatores avaliados (SM e dieta) não afetaram a memória dos animais e o imunoconteúdo de PSD95 e sinaptofisina. Importante observar que, refazendo as análises estatísticas usando a fase do ciclo estral como uma variável, não observamos efeito dessa variável.

#### 4. CONCLUSÕES

Os achados mostraram que o consumo de AO preveniu os parâmetros periféricos induzidos pela SM, mas não foi capaz de prevenir o comportamento depressivo dos animais, de maneira sexo específica. Entretanto, o consumo de AO melhorou parâmetros oxidativos, sem afetar a memória dos animais.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, George. Linking the biological underpinnings of depression: role of mitochondria interactions with melatonin, inflammation, sirtuins, tryptophan catabolites, DNA repair and oxidative and nitrosative stress, with consequences for classification and cognition. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 80, p. 255-266, 2018.

CICERALE, Sara; LUCAS, Lisa; KEAST, Russell. Biological activities of phenolic compounds present in virgin olive oil. **International journal of molecular sciences**, v. 11, n. 2, p. 458-479, 2010.

CRYAN, John F.; MARKOU, Athina; LUCKI, Irwin. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. **Trends in pharmacological sciences**, v. 23, n. 5, p. 238-245, 2002.

EKLUND, Malin B. et al. Differential effects of repeated long and brief maternal separation on behaviour and neuroendocrine parameters in Wistar dams. **Behavioural brain research**, v. 203, n. 1, p. 69-75, 2009.

IACONO, L. Lo et al. Adversity in childhood and depression: linked through SIRT1. **Translational psychiatry**, v. 5, n. 9, p. e629-e629, 2015.

KERELIUK, Stephanie M.; BRAWERMAN, Gabriel M.; DOLINSKY, Vernon W. Maternal macronutrient consumption and the developmental origins of metabolic disease in the offspring. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 7, p. 1451, 2017.

PASE, C. S. *et al.* Olive oil-enriched diet reduces brain oxidative damages and ameliorates neurotrophic factor gene expression in different life stages of rats. **Journal of Nutritional Biochemistry**, [S. l.], v. 26, n. 11, p. 1200–1207, 2015.

REYNOLDS, Clare M.; SEGOVIA, Stephanie A.; VICKERS, Mark H. Experimental models of maternal obesity and neuroendocrine programming of metabolic disorders in offspring. **Frontiers in Endocrinology**, v. 8, p. 245, 2017.

SWAIN, James E. et al. Brain basis of early parent–infant interactions: psychology, physiology, and in vivo functional neuroimaging studies. **Journal of child psychology and psychiatry**, v. 48, n. 3- 4, p. 262-287, 2007.

ZHENG, Adi et al. Maternal hydroxytyrosol administration improves neurogenesis and cognitive function in prenatally stressed offspring. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 26, n. 2, p. 190-199, 2015.